

(043) "1997" Per

1600136019 X

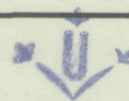
Universitat de Lleida
Departament de Medicina

100 aniversari
1897 - Universitat de Lleida - 1997

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA
INFECCIÓN VIH-1 EN LA REGIÓN
SANITARIA DE LLEIDA**

JESÚS PÉREZ MUR

TESIS DOCTORAL, 1.997



Universitat de Lleida
Registre General

10 NOV. 1997

B: 6790

S:

Departamento de Medicina, Universidad de Lleida.



DIRECTORES:

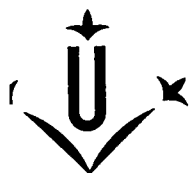
MANUEL RUBIO CABALLERO y MIQUEL FALGUERA SACREST

Departamento de Medicina, Universidad de Lleida.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de
Vilanova de Lleida.

(043)
"1997"
PER

0118-53060



Universitat de Lleida
Departament de Medicina

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
(Hospital Universitari Arnau de Vilanova)
25198 LLEIDA
Catalunya (Espanya)
Tel. + 34 73 702433
FAX + 34 73 702435



D. Manuel Rubio Caballero, Doctor en Medicina y Cirugia y Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Lleida y **D. Miquel Falguera Sacrest**, Doctor en Medicina y Cirugia y Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Lleida,

CERTIFICAN:

Que el estudio que lleva por título **"Factores Pronósticos de la infección VIH-1 en la Región Sanitaria de Lleida"** y del que es autor D. Jesús Pérez Mur, ha sido realizado bajo nuestra dirección para aspirar al grado de **Doctor en Medicina** y se encuentra en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Lleida, con fecha veinticinco de Septiembre de mil novecientos noventa y siete.

Manuel Rubio Caballero

Miquel Falguera Sacrest

ÍNDICE

A).-INTRODUCCIÓN

1º- INTRODUCCIÓN.

2º- EL AGENTE ETIOLÓGICO.

2ºa. Características del Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH-1).

2ºb. Arquitectura del VIH-1.

2ºc. Mecanismos de transmisión.

2ºd. Ciclo replicativo viral.

3º- LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VIH-1.

3ºa. Historia natural de la infección causada por el VIH-1.

3ºb. Fases o periodos.

3ºc. Progresión rápida y lenta de la enfermedad.

4º-FACTORES PRONÓSTICOS.

4ºa. Generalidades.

4ºb. Factores pronósticos epidemiológicos.

4ºc. Factores pronósticos clínicos.

4ºd. Factores pronósticos biológicos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Desde que se tiene conocimiento de la enfermedad producida por el VIH-1, los médicos dedicados a ella se han esforzado por definir y comprender la evolución que la misma presenta en los pacientes infectados.

En los diferentes estudios de supervivencia llevados a cabo, se han objetivado comportamientos evolutivos distintos, pudiéndose agrupar los enfermos, según este concepto, en tres tipos.

El conocer que parámetros epidemiológicos, clínicos y biológicos van unidos o relacionados con la supervivencia de la enfermedad, pudiéndose considerar como factores pronósticos, ha sido un objetivo marcado por diversos autores.

OBJETIVOS:

Con la hipótesis de trabajo de que las características epidemiológicas, clínicas y biológicas en la infección VIH-1, tienen influencia en la supervivencia de los pacientes y pueden ser usados como factores pronósticos, bien de un modo aislado o en combinación, nos planteamos el objetivo de conocer cuales de estos parámetros, en cada uno de los tres grupos citados, influyen en la supervivencia de nuestros enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Durante un periodo de tiempo que va desde Septiembre de 1.991 hasta Noviembre de 1.995, se han controlado un total de 452 enfermos infectados por el VIH-1, determinando en cada uno de ellos los parámetros epidemiológicos, clínicos y biológicos a analizar, para de este modo estudiar la influencia que en la supervivencia tienen los mismos.

RESULTADOS:

En el estudio de supervivencia según los factores epidemiológicos, clínicos y biológicos, según el análisis estadístico bivalente muestran un peor pronóstico los siguientes enfermos: los pacientes con más de 35 años ($p < 0.0005$), los contagiados por vía heterosexual ($p = 0.0407$),

los que no presentan linfadenopatía generalizada persistente ($p=0.00921$), los que padecen muguet ($p<0.00005$), los que sufren dermatitis seborreica ($p=0.00014$), los que padecen herpes zoster ($p=0.00008$), los que tienen síntomas constitucionales como son astenia mantenida ($p<0.00005$), pérdida significativa de peso corporal ($p<0.00005$) y diarrea persistente ($p=0.00002$), aquellos con TBC. pulmonar ($p=0.00001$), TBC. diseminada ($p<0.00005$), neumonía por pneumocystis carinii ($p<0.00005$), toxoplasmosis cerebral ($p<0.00005$), neumonía bacteriana ($p=0.03430$) y un segundo episodio de neumonía bacteriana ($p<0.00005$). También tienen un peor pronóstico en cuanto a supervivencia, según el mismo tipo de análisis, los pacientes con un número bajo de linfocitos T CD-4 ($p<0.00005$) y de linfocitos T CD-8 ($p<0.00005$), los que presentan anemia ($p<0.00005$), leucopenia ($p<0.00005$), neutropenia ($p<0.00005$), linfopenia ($p<0.00005$), elevación de la VSG ($p<0.00005$), hipocolesterolemia ($p=0.0177$), hipertrigliceridemia ($p=0.0002$), hipoalbuminemia ($p<0.00005$), elevación de ADA sérico ($p=0.0272$), elevación de la B-2 microglobulina ($p<0.00005$), elevación de la Ig. A ($p<0.00005$) y de la Ig. G ($p=0.0234$).

En el estudio multivariante de supervivencia de todos los factores analizados, los pacientes VIH-1 (+) presentan un pronóstico significativamente peor si tienen: Dermatitis seborreica, toxoplasmosis cerebral, un número bajo de linfocitos T CD-4, un valor elevado de B-2 microglobulina o un valor elevado de la Ig. A. El resto de parámetros analizados pierden su valor pronóstico independiente en el modelo global.

CONCLUSIONES:

La presencia de dermatitis seborreica, toxoplasmosis cerebral, un número bajo de linfocitos T CD-4, un valor elevado de la B-2 microglobulina o un valor elevado de la Ig. A, determinan un mal pronóstico en cuanto a la supervivencia en los pacientes con infección VIH-1. Estos parámetros pueden ser considerados como factores pronósticos independientes de mala evolución.

B).- OBJETIVOS.**C).- MATERIAL Y MÉTODOS.**

1º- POBLACIÓN A ESTUDIO.

2º- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN.

3º- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

4º- PERIODO DE ESTUDIO Y DE SEGUIMIENTO.

5º- PRIMERA VISITA MÉDICA.

6º- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ANALÍTICO.

7º- MÉTODOS DE LABORATORIO. VALORES DE REFERENCIA.

8º- VARIABLES ANALIZADAS.

9º- MÉTODO ESTADÍSTICO.

D).- RESULTADOS.

1º- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA UNIVARIANTE.

2º- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA BIVARIANTE.

3º- ESTADÍSTICA ANALÍTICA BIVARIANTE.

4º- ESTADÍSTICA ANALÍTICA MULTIVARIANTE.

E).- DISCUSIÓN.

1º- INTRODUCCIÓN.

2º- FACTORES PRONÓSTICOS EPIDEMIOLÓGICOS.

3º- FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS.

4º- FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS.

F).- CONCLUSIONES.

INTRODUCCIÓN

A finales de los años setenta , en medio de un ambiente de moderado optimismo en relación con el control de las enfermedades infecciosas, apareció de forma epidémica en los Estado Unidos de América una nueva enfermedad , el SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) (1) . Nadie en ese momento , podía suponer que estaba iniciándose uno de los más graves problemas de salud que ha sufrido la Humanidad en toda su historia.

Casi veinte años después , esta enfermedad sigue planteando unos muy serios problemas e importantes sombras e incógnitas difíciles de desvelar , a pesar de los grandes esfuerzos que se están llevando a cabo para intentar resolverlos. La Medicina tiene planteada una dura batalla que , por ahora , no es capaz de ganar. Los datos siguientes justifican esta pesimista afirmación :

1- Sabemos cual es el agente causal de esta enfermedad , pero no se sabe todavía a ciencia cierta su origen. Se presume que el virus de la inmunodeficiencia del simio es su progenitor y el Hombre se infectó como consecuencia de diversas circunstancias tales como: El desarrollo de la hemoterapia , especialmente en los tratamientos substitutivos con factores de la coagulación procedentes de donantes remunerados ; el fenómeno de la drogadicción parenteral ; el aumento de la promiscuidad sexual ; los importantes cambios demográficos y los movimientos de población , con el uso masivo de los medios de transporte, de traslación virtualmente instantánea, como es la aviación (2).

2- La enfermedad muestra un marcado carácter epidémico. La capacidad de transmisión de la enfermedad por vía sexual y sanguínea , junto con las circunstancias citadas anteriormente, que posiblemente propiciaron la infección en el hombre , favorecen este comportamiento pandémico . Desde los primeros casos de la enfermedad hasta la actualidad , el número de individuos infectados va en aumento, en progresión geométrica, pese a todos los esfuerzos que se desarrollan

para evitarlo . Asistimos a un incremento en el número de pacientes infectados , en zonas donde la enfermedad ya es conocida , y las libres de esta infección son cada vez mas escasas. En la actualidad , el número de personas infectadas por esta enfermedad se calcula sobre los dieciocho millones, estimándose que a finales de este siglo , el número de infectados puede llegar a ser de treinta o cuarenta millones de personas , distribuidas por todo el mundo (3,4) .

3- En el momento actual no existe un tratamiento farmacológico realmente eficaz. Los fármacos antirretrovirales disponibles , no son capaces de curar la infección o, al menos, de prolongar, de modo significativo , el tiempo de latencia del agente causal . También carecemos de una vacuna protectora apta , y las perspectivas en este sentido , auguran dificultades en su obtención(2). Esta falta de métodos curativos y preventivos , es aun mas dramática si tenemos en cuenta que la población más afectada por esta enfermedad es la juvenil y madura, sexualmente activa. Así en España , el 84% de las personas infectadas están entre los veinte y los cuarenta años. Por ello en el momento presente , el SIDA representa una de las principales causas de muerte entre nuestros jóvenes (3) .

4- El coste económico que supone esta enfermedad es muy elevado . El estudio exhaustivo del agente causal , las investigaciones para conocer la naturaleza de la enfermedad , el intento de desarrollar una vacuna , la búsqueda de fármacos curativos, la administración de los antirretrovirales disponibles , la atención continuada al enfermo durante toda la evolución de su dolencia y el tratamiento de las complicaciones médicas que jalonan esta evolución , suponen una carga económica muy importante que acentúan, aun más si cabe , la gravedad de esta pandemia . Esta carga económica hace que se limiten a unos pocos enfermos los beneficios que actualmente pueden ofrecerse , teniendo en cuenta que la

enfermedad está presente sobre todo , en territorios y países subdesarrollados , incapaces de asumir este gasto (3).

2- EL AGENTE ETIOLÓGICO

2.a- CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO.

Desde 1.985 se acepta , sin ningún género de dudas , que el SIDA está causado por un virus citopático denominado desde 1.986 , en virtud de un acuerdo tomado por el Comité Internacional de Taxonomía del Virus, VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) (5) .

Los primeros en descubrirlo fueron , en 1.983 , el grupo de Montaigner del Instituto Pasteur de París (6) , y en 1.984 el grupo de Gallo , del Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de Bethesda , en los Estados Unidos de América (7).

El VIH pertenece a la familia de los Retrovirus , y dentro de esta a la subfamilia de los Lentivirus (8) . En el esquema siguiente se muestra la clasificación de la familia RETROVIRIDAE.

Los Retrovirus son una amplia familia de virus animales con RNA en su material genético , que se han aislado en muy diversas especies animales . Su potencial patógeno va desde no producir enfermedad , hasta causar cuadros infecciosos, neurológicos o neoplásicos graves.

Los Lentivirus tienen unas características en común , que los singularizan (8) :

1. Largo periodo de incubación .
2. Tropismo por el Sistema Nervioso y el tejido hematopoyético .
3. Asociación con supresión inmunológica .

En el ser humano , el efecto patológico primordial que causan , es el de la inmunodeficiencia .En los pacientes con SIDA, se han reconocido dos formas genéticamente distintas del Virus de la Inmunodeficiencia: el VIH-1 y el VIH-2 . El primero es responsable de la enfermedad en África Central , Europa , Estados Unidos de América y en la mayor parte del resto del mundo . El VIH-2 es el causante de la enfermedad en África Occidental . En el desarrollo de este trabajo me referiré únicamente al VIH-1 , debido a la rareza , en nuestro medio hasta el momento actual, del VIH-2 como virus infectivo.

FAMILIA RETROVIRIDAE

| SUBFAMILIA | GRUPO | ESPECIE REPRESENTATIVA | PATOLOGÍA |
|---------------------|--------------------------------------|---|---|
| ONCOVIRINAE | Virus sarcoma de la leucosis aviar. | Virus sarcoma de Rous. Virus de la leucosis aviar. | Linfoma células B. |
| | Virus tipo C de mamíferos. | Virus de la leucemia murina de Moloney | Linfoma células T. |
| | Virus tipo B de mamíferos. | Virus del tumor mamario de ratón. | Linfoma células T. |
| | Virus tipo D. | Retrovirus de simios. | Inmunodeficiencias. |
| | Virus leucemia de células T humanas. | Virus leucemia de células T humanas. | Linfoma de células T y trastorno neurológico. |
| LENTIVIRINAE | Lentivirus | VIH.Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2. | SIDA en humanos. |
| | | Inmunodef. en simios VIS | SIDA en animales |
| | | Inmunodef. en felinos VIF | " |
| | | Inmunodef. en bovinos VIB | " |
| | | Inmun.ovino-caprino. VISNA | " |
| SPUMAVIRINAE | Espumavirus | Virus de humanos y primates. | Poco conocida. |

2.b- ARQUITECTURA DEL VIH-1(fig. 1) :

El VIH-1 posee una estructura en forma de partícula esférica de 80-110 nanómetros de diámetro . Está constituido por las siguientes tres capas de distribución concéntrica (4)(8)(9) :

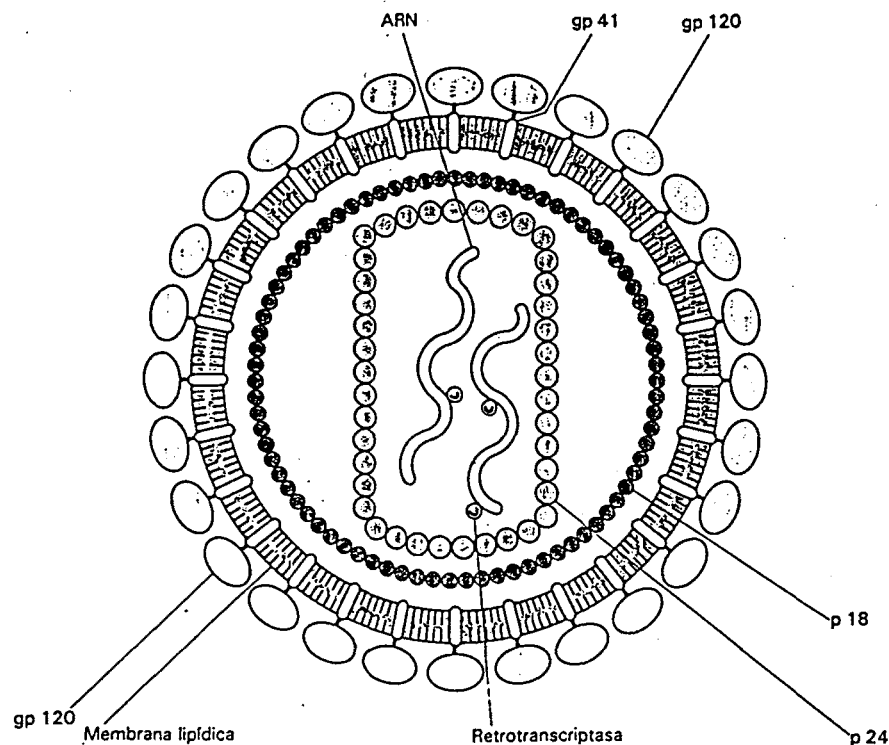


Figura 1.

Capa interna, o nucleoide , con forma de cono truncado. Posee el material genético formado por dos moléculas idénticas de RNA, varias nucleoproteínas y enzimas .

Capa intermedia, formada por la cubierta o cápsida viral que engloba la nucleocápside , con una morfología característica en forma de cono , y que recubre al material genético . Esta cubierta está formada por la proteína CA , llamada p24. La detección de p24 , constituye un ensayo muy difundido para determinar la presencia del VIH-1 en la sangre ó en otros tejidos .

Capa exterior, es la envoltura lipídica, formada por una bicapa de fosfolípidos, que va a derivar de la célula huésped y en la que están insertadas las dos glicoproteínas

(gp) virales : la gp41 o glucoproteína TM, así llamada por unirse a la capa lipídica a través de una región transmembranosa ; y la gp 120 o glucoproteína SU , llamada así por localizarse en la superficie del virión. La superficie viral tiene 72 proyecciones externas , que contienen , posiblemente, los trímeros de las glucoproteínas . Además hay gran concentración de proteínas celulares como la B-2 microglobulina y cadenas alfa y beta de antígenos HLA DR.

La glucoproteína gp120 tiene un papel clave en muchos aspectos de la biología del virus. A través de esta proteína , el virus se une a un receptor celular para la infección de una nueva célula , y en ella están los determinantes antigénicos mas importantes, es decir , los sitios de unión de los anticuerpos (Ac.) para la inactivación viral . Esta riqueza de proteínas celulares , va a condicionar diferentes aspectos en la patogenia de la enfermedad , aun no bien conocidos , y que probablemente tengan transcendencia a la hora de desarrollar una vacuna (9) .

El ácido nucleico es RNA monocatenario , y se presenta en forma de diploide, con dos cadenas idénticas , cada una formada por distintos genes que van a expresar diferentes proteínas . Estos genes , pueden dividirse en dos grupos (8)(9): 1º) Los genes principales o estructurales , que constituirán las proteínas estructurales, encargadas de formar el esqueleto de la partícula vírica . 2º) Los genes reguladores, que tienen como principales misiones, la de regular la latencia o expresión del material genético vírico integrado (provirus) en los cromosomas celulares, la de favorecer la replicación vírica, y la de aumentar la capacidad infectiva del VIH.

2.c- MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH-1.

El VIH puede transmitirse de persona a persona a través de tres mecanismos principales (10) :

1º- Transmisión parenteral:

- Drogadicción endovenosa.
- Transfusión de sangre y derivados.
- Transplante de órganos.
- Exposición accidental parenteral.

2º- Transmisión sexual:

- Heterosexual.
- Homosexual.

3º- Transmisión vertical:

- De madre a hijo, en la gestación ó durante el parto.

Vamos a desarrollar este esquema.

1º- Transmisión parenteral: Dentro de este mecanismo de contagio se incluyen la drogadicción por vía parenteral, la transfusión de sangre y/o de hemoderivados, el trasplante de órganos y tejidos, y la exposición parenteral y/o mucocutanea accidental.

Destaquemos los aspectos más importantes de cada uno de ellos:

La drogadicción por vía parenteral es el mecanismo de contagio más frecuente en nuestro ambiente. Cerca del 60% de los pacientes con infección por el V.I.H.-1 se han contagiado a través de este medio. El intercambio de jeringuillas, el mayor tiempo de consumo, la asociación de drogas, el mayor número de inyecciones por mes, el consumo en lugares de riesgo elevado como es la cárcel, la clase social

baja, la marginalidad, la promiscuidad y la prostitución son factores todos ellos, que aumentan el riesgo de contagio parenteral.

La transfusión de sangre y/o de hemoderivados, es un mecanismo que afecta a dos tipos de enfermos: 1º. Los hemofílicos, que recibieron factores de la coagulación elaborados antes del desarrollo de las técnicas de laboratorio para la detección del V.I.H. y su inactivación. El grado de gravedad de la coagulopatía va asociado a un mayor riesgo de contagio. Representan el 3% de los pacientes VIH-1(+). 2º. Los pacientes que recibieron sangre o sus productos, que son el 1'5% de los seropositivos para el V.I.H.-1. El 60-95% de los pacientes transfundidos con sangre infectada, adquieren la infección. El riesgo de contagio es proporcional al número de transfusiones recibidas, y es mayor con la sangre de donantes remunerados. En el manejo de la sangre a transfundir debe tenerse en cuenta la posible existencia de un periodo de tiempo, que puede ir de 5 meses a 3 años, en el que el virus es solo detectable por cultivo viral o por la técnica de la amplificación del DNA viral o PCR.

Se han descrito casos de contagio tras recibir un trasplante de órganos como riñón, hígado, corazón, páncreas y hueso.

El contagio de la infección por el VIH-1 tras la exposición parenteral y/o mucocutánea accidental, se debe al pinchazo con aguja contaminada. Sin embargo no hay riesgo de infección con la exposición de la piel intacta a líquidos orgánicos. Son factores que influyen en el riesgo de infección la profundidad del pinchazo, la repetición de los mismos y el volumen de sangre inoculada.

2º- Transmisión sexual: El virus se puede contagiar a través de relaciones homo y heterosexuales.

En las relaciones homosexuales, que suponen un 15% del total de los pacientes infectados, aumentan el riesgo de contagio un mayor número de contactos íntimos,

el contacto con desconocidos, las relaciones anales receptivas y activas, el uso de enemas previos al contacto sexual y la presencia de ulceraciones en las mucosas sexuales. La transmisión oro-genital y oro-oral, aunque poco frecuente, es posible.

Respecto a las relaciones heterosexuales, mecanismo responsable del 6-10% de casos de SIDA en América y Europa y el predominante en África, es de destacar que la mujer tiene más riesgo de ser contagiada por un varón infectado que a la inversa. La existencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS), sobre todo si son úlcero-descamativas, y la relación sexual durante la menstruación, aumentan el riesgo de transmisión, al igual que el uso de anticonceptivos orales y la falta de circuncisión en el varón. La transmisión es mas efectiva si la relación heterosexual ocurre al inicio de la infección y en los estadios finales de la misma.

3º- Transmisión vertical: Este mecanismo es el responsable del 2,5% de los casos de SIDA en España. La población que es víctima de este tipo de contagio es, por supuesto, la pediátrica. El VIH-1 se transmite de la madre a la descendencia de una forma bastante ineficaz. Las tasas de transmisión vertical comunicadas en diversos estudios, oscilan entre un 13 a un 65% (11). Es lógico suponer que la transmisión vertical, de madre a hijo, es más efectiva cuanto más evolucionada está la enfermedad en la madre. El índice de transmisión se asocia a partos prematuros o a niveles maternos bajos de Ac. anti-gp 120, que es una glucoproteína que parece desempeñar su papel facilitando la fijación del virus a las células que poseen el receptor CD-4 (11). La transmisión del VIH-1 al feto o al recién nacido puede ocurrir en 3 momentos: 1º- Durante la gestación, habiéndose obtenido cultivos de VIH-1 a partir de fetos con una edad gestacional entre 9 y 20 semanas. 2º- En el momento del parto, al entrar en contacto el niño con secreciones vaginales, donde se aísla el VIH-1, o con sangre materna. 3º- Durante la lactancia materna.

2º.d- CICLO REPLICATIVO VIRAL :

Tras infectar al ser humano , por los mecanismos conocidos de contagio a través de la vía parenteral, sexual o transplacentaria, y una vez en el interior del organismo humano, el VIH-1 presenta una distribución universal, afectando a gran cantidad de células corporales . Las células humanas , susceptibles de ser infectadas son :

Del sistema hematopoyético : Los linfocitos T y B , los macrófagos , las células NK , los megacariocitos , las células dendríticas , los promielocitos , la célula madre , las células epiteliales tímicas y las células dendríticas foliculares .

Del cerebro: El endotelio capilar, los astrocitos , la microglia , los oligodendrocitos , los plexos coroideos , los ganglios y las neuronas .

De la piel : Las células de Langerhans y los fibroblastos .

Del intestino: Las células columnares y epiteliales y las células enterocromafines .

Otras células susceptibles de infectarse, son las del miocardio , las de la membrana sinovial , las células de Kupffer , las de la retina , las de la próstata, las células tubulares renales , las células del sinusoides hepático , los fibroblastos del pulmón , el testículo y el cervix .

Tiene una importancia capital , pues va a definir la patogénesis de este síndrome, el tropismo que el VIH-1 muestra por las células del sistema inmunitario, como son los linfocitos y los macrófagos (9) . La molécula CD-4, presente en la superficie de los linfocitos T facilitadores, los linfocitos B y los macrófagos , es el receptor primario para el VIH-1 , y posibilitará el contacto y unión entre este virus y la célula (12) . Otras células que no muestran este marcador de superficie pueden ser infectadas, aunque con más dificultades .

Repasemos , brevemente , el ciclo infectivo del virus .

El virus se pone en contacto con la célula huésped o diana . El receptor celular con el que interacciona el virus es la glucoproteína CD 4 , presente en la superficie de los linfocitos T CD-4 + , así como en los macrófagos y en las células dendríticas . Se forma una especie de zona de adhesión con la B-2 microglobulina. y los antígenos del sistema HLA , estableciéndose la interacción entre la región de la unión de la proteína de superficie gp-120 y el receptor celular CD-4 . Tras la unión se producen cambios conformacionales en la gp-120 , que dejan accesible a la rotura proteolítica la región V-3 . A continuación tiene lugar la fusión de parte de la gp-41 , otra glucoproteína de la superficie vírica, con un factor F de fusión , presente en la membrana celular , lo que se sigue de la penetración de la nucleocápside vírica en el interior de la célula . Una vez en el interior celular , la enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción del RNA vírico a DNA , quedando en el citoplasma celular como DNA episomal, iniciándose un periodo que se conoce como LATENCIA DE PREINTEGRACIÓN . Diferentes estímulos condicionarán el paso del DNA vírico al núcleo y a la integración en los cromosomas celulares , permaneciendo quiescente el genoma vírico como provirus , iniciándose así el periodo denominado LATENCIA DE POSTINTEGRACIÓN , donde hay un equilibrio dinámico en el que puede haber quiescencia virológica completa o bien una expresión de mensajeros , proteínas o virones infecciosos o defectivos .

En las etapas iniciales de la enfermedad predomina el DNA vírico en forma de "pre" , y en las etapas avanzadas predominan las formas "post" .

El ciclo infectivo viral termina con la salida de estos virones de la célula huésped , lo que producirá su destrucción , y la infección por parte del VIH-1 de células nuevas. Esta salida viral y la infección de otras células , puede producirse bien por un mecanismo de gemación , desde la célula huésped al medio extracelular o bien por fusión de la membrana de la célula infectada con la membrana de una célula no

infectada formando sincitios , mecanismo que se presentará especialmente durante la infección con algunas cepas virales conocidas como sincitiales (SI). El resultado de la replicación viral es la muerte celular (4) .

3- LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VIH.

3º.a- HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD:

Para entender bien la evolución natural de esta enfermedad , se deben mencionar algunos importantes hechos fisiopatológicos :

El VIH-1 posee una característica , que es común a los virus RNA pero más marcada en él , que es la capacidad que tienen de presentación de una gran variabilidad genética, al carecer de sistemas de corrección de lectura y no poder subsanar muchos de los errores cometidos durante el proceso de replicación (12) . Esta propiedad da lugar a progenies virales con diferencias genéticas marcadas (13). Algunas cepas inmunógenas inducen respuestas protectoras en el huésped, siendo eliminadas . Otras cepas , menos inmunógenas, escapan a la respuesta defensiva (14) . De este modo se produce una selección de cepas , cada vez más patógenas , que van a influir en el curso de la historia natural de esta enfermedad , en la aparición de resistencias a fármacos antirretrovirales y en la dificultad para diseñar una vacuna eficaz .

Otra característica a tener en cuenta del VIH-1 , es que puede permanecer secuestrado en el interior de la célula huésped durante largos periodos de tiempo. De este modo las proteínas virales no se expresan, con lo que el sistema inmune no reconoce al virus y no se produce la respuesta inmune correspondiente , permaneciendo la población viral conservada (12,13,15) .

En algunos pacientes infectados por el VIH-1, las dos ramas efectoras del sistema inmune pueden mostrar un efecto diametralmente opuesto en su respuesta frente al mismo. Por una parte se produce una hiper respuesta del sistema humoral frente a la infección, y por otra un fracaso de aparición gradual, por parte del sistema inmunitario celular. Es decir, se origina una proliferación incontrolada de células B, a medida que disminuye la población de neutrófilos y de células T. En las fases iniciales de la enfermedad, son característicos los niveles elevados de anticuerpos, que suelen estar dirigidos contra antígenos que existían previamente, o bien contra antígenos hísticos normales, pudiendo producirse cuadros de autoinmunidad como trombocitopenia, neutropenia y linfopenia.

Los anticuerpos neutralizantes tienen un efecto beneficioso, al interrumpir la diseminación del virus en el huésped. Si estos anticuerpos carecen de este efecto neutralizador, pueden facilitar la diseminación del virus, al formar complejos antígeno-anticuerpo con el virus a través del receptor Fab, permitiendo al virus, de este modo, infectar otras células a través del receptor Fc o del receptor del complemento. Este "fenómeno de facilitación", sugiere que el virus puede ser capaz de alterar la respuesta de los anticuerpos para obtener ventajas. Los anticuerpos facilitadores aumentan en el curso de la infección por el VIH-1, expresándose más fácilmente en las fases tardías de la enfermedad que en las iniciales.

Uno de los problemas clave en el SIDA, lo constituye el fracaso de la respuesta inmunológica de tipo celular. En las fases iniciales de la enfermedad, el VIH-1 presenta un escaso efecto citopático. En las fases avanzadas, una de las principales alteraciones es la disminución en la población de células T CD-4 por destrucción autoinmune o inespecífica por parte de las células T CD-8. Los linfocitos T CD-8 son citotóxicos para las células infectadas por el VIH-1, como lo son para las células infectadas por cualquier otro virus. A estos linfocitos T CD-8,

se les adjudica una nueva acción que es la de ser supresores de la replicación del VIH-1 , controlando al virus sin destruir la célula huésped , efecto que se describe sobre otros virus , como el de Epstein-Bar , citomegalovirus y herpes-virus . Este efecto se cree relacionado con la producción de citocinas con actividad antivírica , por parte de una subpoblación de linfocitos T CD-8 . En los pacientes asintomáticos , son necesarios muy pocas células CD-8 para suprimir la replicación del VIH-1 . A medida que avanza la enfermedad, disminuye la actividad antivírica de estas células.

3º.b- FASES DE LA ENFERMEDAD PRODUCIDA I VIH-1 .

La historia natural de esta infección la podemos esquematizar en tres fases o periodos :

- 1- Fase precoz o aguda.
- 2- Fase intermedia o crónica.
- 3- Fase final o de crisis.

Antes de describir las principales características de cada periodo , se debe resaltar el hecho de que durante toda la evolución de esta enfermedad , el virus va a mostrar un estado replicativo continuo , más o menos marcado , en dependencia de la fase en que se encuentre la enfermedad , como estudios recientes , basados en técnicas virológicas de PCR cuantitativo de plasma y células mononucleares , demuestran (10,16,18,) . Asimismo, debe resaltarse que esta evolución parece que va a depender de factores como la dosis infectante viral en el momento del contagio , la virulencia intrínseca de la cepa infectante y la capacidad de respuesta del sistema inmunitario del huésped (15,19,20) .

1- Fase precoz o aguda: Tras el contagio, el VIH-1 presenta una diseminación por el organismo , invadiendo gran cantidad de tejidos y órganos, sobre todo el tejido linfóide , con un marcado tropismo por las células del sistema inmunitario . Durante las primeras 3-6 semanas de la infección , el virus se multiplica de forma muy activa (4) . El espectro clínico de esta fase va, desde que el enfermo permanece asintomático, hasta que presenta una clínica semejante a un síndrome mononucleósido (21) , que ocurre en un 50%-70% de los casos (10) , con artromialgias , fiebre , adenopatías y erupción cutánea. Se pueden presentar cuadros neurológicos , como meningoencefalitis o polirradiculoneuritis (22) . También manifestaciones clínicas en relación con una situación de inmunodeficiencia celular transitoria , que se corregirá con rapidez , como candidiasis esofágica (21) o infecciones sintomáticas por citomegalovirus (5,10,23,24) . La duración de estos cuadros clínicos rara vez supera las tres o cuatro semanas (25) .

Durante esta fase aparece un alto grado de viremia (4) . A las tres o cuatro semanas del contagio, el virus puede cultivarse a partir de células mononucleares circulantes(5) . El cultivo viral muestra títulos muy altos en plasma, estando infectadas una proporción elevada de linfocitos T CD-4 , en el orden de uno de cada diez o cien linfocitos T CD-4 (10) .

A partir de las dos o cuatro semanas del contagio (5) , aunque a veces más tarde , puede detectarse material antigénico circulante , fundamentalmente la proteína P-24 del core vírico, codificada por el gen estructural "gag" (24) . En los siguientes tres meses tiene lugar la respuesta inmunitaria por parte del huésped frente al virus infectante . Esta respuesta se produce tanto por parte del sistema inmunitario celular, con células dirigidas a matar o lisis las células infectadas por el VIH-1 , como del sistema humoral , con la producción de anticuerpos . Pueden detectarse

anticuerpos Ig. M a partir de las dos-cuatro semanas , y anticuerpos Ig. G a partir de las cuatro-ocho semanas del contagio . La respuesta inmune de tipo celular parece ser la principal en el control de la replicación viral que sigue a la primoinfección (4,27,28,29) . Los anticuerpos neutralizantes tienen un escaso valor en el control de esta replicación , debido a que la diversidad genética del VIH-1 hace que escape a su control . La actividad antivírica de tipo celular , viene mediada básicamente por los linfocitos T CD-8 y los macrófagos.

Los linfocitos T CD-8 son las principales células inhibidoras de la replicación del VIH-1 (27,30) . Esta actividad antivírica puede operar por un mecanismo citotóxico directo y mediante la producción de un factor soluble (27) .

Además de ser la célula diana principal del virus , los linfocitos T CD-4 desarrollan una actividad antivírica , que recuerda la desarrollada en otros tipos de infecciones víricas (27). Pero esta respuesta inmune inicial es insuficiente para erradicar el virus y termina por agotarse (4,31) .

El desarrollo de la respuesta inmunitaria , suele condicionar un descenso de los niveles del Ag p24 circulante , y un drástico descenso de los niveles de virus circulante y de células infectadas (24,32) . El VIH-1 se acantona en los ganglios linfáticos y en otros órganos linfoides donde se sigue replicando y matando células de forma continua (4,15) . Se iniciará la siguiente fase.

Estudios practicados en receptores de transfusiones concluyen que la mayor sintomatología durante la primoinfección , puede relacionarse con una mayor cantidad del inóculo vírico o bien con una mayor virulencia de la cepa infectante(21,25). Se ha demostrado que los enfermos con una sintomatología más prolongada durante la seroconversión (33) , los de edad mas avanzada en el momento de la primoinfección (34) y aquellos con una cifra baja de linfocitos T CD-4 tras la primoinfección (10) , presentan una mas rápida progresión a SIDA (33) .

2- Fase intermedia o crónica : A la fase aguda inicial , le sigue un periodo de tiempo variable en duración , entre unos meses a más de cinco años , con un promedio de diez años de duración (17) , en el cual el paciente suele permanecer relativamente asintomático. También se le conoce a esta fase como de latencia clínica. Pueden detectarse adenopatias o mínimos trastornos neurológicos, como expresiones clínicas más frecuentes de esta fase (10). Esta benignidad clínica no se correlaciona con una benignidad en el comportamiento viral , pues el VIH-1 persiste en su actividad replicativa , aunque a bajo nivel , estando limitada esta replicación por los anticuerpos neutralizantes, los linfocitos citotóxicos y por factores relacionados con el propio virus (8) , pues los virus aislados en esta fase son cepas poco replicativas , no formadoras de sincitios (33) .

El VIH-1 puede cultivarse en la práctica totalidad de los pacientes , tanto en plasma como en células mononucleares . Uno de cada 10.000 linfocitos T CD-4 circulantes está infectado , existiendo actividad replicativa solo en el 10% de los linfocitos T CD-4 infectados, medida por la presencia de RNA viral. En esta fase el virus se esconde en el sistema linfoide , sobre todo en los ganglios linfáticos y en el bazo . La carga viral en los órganos linfoides , es 10-100 veces superior a la circulante . En estos órganos , el V.I.H.-1 sigue replicándose , y esto explica por qué durante esta fase el número de linfocitos T CD-4 va disminuyendo (4) .

En este periodo no suele detectarse Ag. circulante , pero sí Ac. contra todos los componentes antigénicos del VIH-1 .

La probabilidad que tienen los enfermos que permanecen en esta fase de latencia clínica, de desarrollar SIDA con el tiempo, puede calcularse por métodos estadísticos, mediante seguimientos longitudinales de los mismos (5). Oscila

globalmente entre el 5-30% anual , según diversos estudios publicados en Estados Unidos (36,37,38,39,40) , Europa (37,41,42) y África (43) . En España, se sitúa entre el 5-30% al cabo de 4 años (5) .Esta probabilidad , que oscila entre unos límites de confianza amplios , varía según el grupo de riesgo al que pertenece el paciente .

La mayoría de estudios , constituyen seguimientos de sujetos VIH-1 (+) en los que se desconoce el momento de la seroconversión (5) por lo que el periodo de incubación puede estar infraestimado en 2-4 años .

Hay un estudio de seguimiento longitudinal de seroconvertidores (37) . En él se informan que de los 113 pacientes , 51 eran hemofílicos y 62 homosexuales . 5 de los 51 hemofílicos (9'8%) desarrollaron SIDA durante un periodo de seguimiento oscilante entre 28 y 62 meses tras la seroconversión . Ninguno de los 62 homosexuales desarrollo SIDA tras un seguimiento medio de 17 meses y máximo de 32 meses .

Algunos estudios identifican marcadores o indicadores de mala evolución , que traducen , de forma mas o menos directa , el progresivo deterioro de la función inmunitaria y que preceden al desarrollo de SIDA (5). Entre ellos se cita la candidiasis esofágica , la leucoplasia oral , el herpes zoster y la tuberculosis (44,45,46,47,48) .

La mala evolución corre paralela con el deterioro de la inmunidad celular , que puede cuantificarse por el descenso progresivo en el número de linfocitos T CD-4, y también por el descenso en la capacidad de proliferación y de secreción por parte de los linfocitos T ante estímulos Ag. específicos (5,41,49,50). Los niveles de Ac. p-24 pueden experimentar un descenso progresivo . Esta mala evolución va a condicionar el paso a la siguiente fase de esta enfermedad .

3- Fase final o de crisis: En este periodo hay una profunda inmunosupresión. El sistema inmunitario prácticamente no existe , y no puede impedir la desmesurada multiplicación del virus (4). Desde el punto de vista clínico , esta fase se caracteriza por la presentación de unos graves trastornos, que van a definir lo que conocemos como SIDA , con una severa alteración del estado general , con el desarrollo de las infecciones oportunistas , de neoplasias y de severos trastornos neurológicos (10) . Estas complicaciones van a suponer un alto riesgo de muerte para el paciente que las sufre .

Se produce un aumento en la actividad replicativa del virus , pudiendo estar infectados , incluso , uno de cada diez linfocitos T CD-4. La concentración del virus circulante puede superar las 3.000 unidades por mililitro de plasma . El 50% de los pacientes tienen cepas con un alto índice de replicación , y formadoras de sincitios (35,51) . En esta fase final , el virus VIH-1 que se aísla , en virtud de los cambios acaecidos durante años de evolución , es distinto al inicial , siendo más patógeno (4).

El pronóstico , en cuanto a supervivencia , a partir de desarrollarse el SIDA , es malo. En los pacientes sin tratamiento farmacológico antirretroviral , la probabilidad de sobrevivir a los 2 años del diagnóstico de SIDA no suele ser superior al 30 o 50%, y es inferior al 10 o 20% a los 4 años (10) .

Hay una serie de datos , epidemiológicos , clínicos y biológicos, que influyen en el pronóstico de supervivencia , como son : La edad , el grupo de riesgo para el contagio , la forma de presentación clínica del SIDA , la diarrea , los trastornos neurológicos , la hipoalbuminemia , la hipoxemia , la anemia , la linfopenia , la leucopenia , la plaquetopenia y los niveles altos de neopterina , entre otros (10) .

3º.c- PROGRESIÓN RÁPIDA Y LENTA DE LA ENFERMEDAD :

Hasta aquí hemos esquematizado la historia natural de la infección por el virus VIH-1, destacando los mecanismos fisiopatológicos básicos y resaltando los principales trastornos inmunológicos que suceden . El hecho principal que va a marcar la evolución de esta enfermedad , es la pérdida continuada de células linfoides infectadas (52). Los Linfocitos T CD-4 disminuyen desde su valor normal , alrededor de 1000 cel./ ml. , de modo lineal y continuo en cada enfermo , a un ritmo de 40-80 células por año de infección vivida (53,54) . Este descenso progresivo , reflejo de un estado replicativo viral permanente , condiciona , a un cierto nivel crítico, el desarrollo de las complicaciones que van a definir el SIDA (55) .

La replicación vírica del VIH-1 parece que se ve estimulada por diversas circunstancias , como son (52) :

La coinfección por otros agentes infecciosos , como el citomegalovirus (CMV) (56) , micoplasmas (57) , los herpes virus 1 y 2 (58,59) , el herpes virus tipo 6, algunos adenovirus y papovavirus (60) y los retrovirus HTLV-1 , HTLV-2 y VIH-2 (61,62) .

Algunas citocinas, sustancias mediadoras de la inmunidad , como la caquectina (52). Determinados fenotipos de antígeno HLA del huésped (63) , que le conferirían distinto grado de susceptibilidad , aunque estudios recientes indican que las células T CD-4 de estos pacientes no son más resistentes al VIH- 1 que las de los progresores rápidos (64) .

La heroína y la morfina (65) . Aparte de que los opiáceos parecen producir por si mismos un efecto supresor de la función de los linfocitos T (27,66) , la persistencia en este hábito tóxico produce una activación del VIH-1 (67), condicionando una destrucción acelerada de los linfocitos T CD-4 (52) .

Además , pueden potenciar la inmunodeficiencia producida por el VIH-1 , infecciones que como la tuberculosis (TBC) (27,70,71) , que van a condicionar una potente

estimulación de la inmunidad celular , aumentando los niveles de ciertas citocinas , con lo que se favorecerá un aumento en la actividad replicativa viral .

La historia natural de esta infección vírica muestra amplias variaciones individuales. Desde el conocimiento de esta enfermedad , los clínicos dedicados a ella , se han esforzado por definir y comprender la evolución que presenta en sus enfermos . En los diferentes estudios se ha visto que hay un patrón evolutivo regular , que es el que presenta la enfermedad en la mayoría de los pacientes , con una mediana de progresión a SIDA de 10 años, de forma que entre los 12 y 15 años después de la primoinfección , el 65-70 % de los enfermos habrán desarrollado el SIDA (64) . En estos estudios , se observa que también hay comportamientos evolutivos extremos , con pacientes que presentan una muy rápida progresión de la enfermedad hacia sus estadios finales , con una progresión a SIDA, en el 5-10 % de enfermos , en los 2-3 primeros años tras la primoinfección (64) . Otros enfermos, en cambio, se muestran con una evolución lenta , desde el punto de vista clínico y biológico , con preservación de la salud del paciente infectado durante un largo tiempo, de 12-15 años de seguimiento, comportamiento que se ve en el 10 % de pacientes (64,68,69).

Según la progresión de la enfermedad , se han definido tres grupos de pacientes (64) :

1º- Progresores rápidos : Se definen como aquellos que presentan una progresión a SIDA entre 1 y 5 años después de la infección inicial. Tienen una disminución rápida de los linfocitos T CD-4 , superior a 1000 cel. / año . Entre un 5-10% de los pacientes presentan esta evolución.

2º- Progresores medios : Son los que tienen una progresión a SIDA a partir de los 5 años de la primoinfección , con una media de 10 años . Hay un descenso progresivo de los niveles de linfocitos T CD-4 , del orden de 50-100 cel. /año . Es el modelo de



progresión más frecuente, presentándose en el 80-90% de los infectados por el VIH-1.

3º- Progresores lentos : Está presente en el 5-10% de los infectados. En estos enfermos, se constata una evolución superior a los 10 años , permaneciendo durante este tiempo asintomáticos , sin inmunosupresión celular , con más de 500 linfocitos T CD-4 y sin haber recibido tratamiento antirretroviral .

Se han llevado a cabo grandes esfuerzos para delimitar y conocer los parámetros epidemiológicos , clínicos y biológicos que van a definir y caracterizar a los diferentes grupos de enfermos con infección VIH-1 (+) según la evolución que presente su historia natural . En este sentido Learmont (72,27) describe el caso de un individuo , donante de sangre , que seroconvirtió para el VIH-1 en 1980-81. Siete pacientes recibieron en transfusión el producto sanguíneo contaminado procedente de este enfermo , quedando infectados . En 1995 , del conjunto de estos receptores de sangre infectada , solo había fallecido uno , por una neumonía por *pneumocystis carinii* en 1985 , que se desarrolló tras recibir un tratamiento inmunosupresor con motivo de sufrir una enfermedad autoinmune . Los otros seis pacientes, incluidos el donante, viven, permaneciendo asintomáticos, con una población de linfocitos T CD-4 conservada o mínimamente alterada (27) . Repetidamente se ha intentado aislar el VIH-1 del donante, sin ningún éxito, y en los receptores solo ha sido posible aislarlo en algún caso y de forma inconstante .

Por el contrario , otros investigadores describen la rápida progresión de la inmunodeficiencia . Así Phair y col. , describen la progresión a SIDA, en un periodo inferior a cinco años tras el contagio , en un subgrupo de varones homosexuales VIH-1 (+) (27,73).

Diferentes estudios longitudinales, demuestran que el SIDA se presenta en la mitad de los enfermos infectados por el VIH-1, a los diez años de infectarse (74), aunque este curso tiene una amplia variabilidad (27). Así, en la literatura médica, abundan los casos con una mínima o nula progresión de la enfermedad por VIH-1 (27), permaneciendo asintomáticos tras más de diez años de infección (75,76,77,78,79,80). Otros estudios llevados a cabo, no han comprobado la existencia de este tipo de enfermos VIH-1(+), objetivando en todos sus pacientes, un descenso de los linfocitos T CD-4 a los doce años de seguimiento (81).

En referencia a este aspecto de la enfermedad, deben destacarse tres estudios con un especial interés, por el número de pacientes y por el tiempo de seguimiento. Estos son:

1- Cohorte de MACS (Multicenter AIDS Cohort Study): Compuesto por 4.954 varones homosexuales reclutados en Baltimore en 1.984-85 (82). De los 1.090 individuos seropositivos en el momento de iniciarse el estudio, 941, o sea, el 86%, habían desarrollado el SIDA en 1993. De 445 seroconversiones ocurridas durante el seguimiento, 120 enfermos, el 27%, evolucionaron a SIDA. Un 5% de los pacientes seropositivos mantenían cifras estables de linfocitos T CD-4, a los 7 años de seguimiento. Estos resultados permiten concluir que alrededor de un 10-17% de los enfermos no habrán desarrollado SIDA a los 20 años de la primoinfección por VIH-1.

2- Cohorte de homosexuales/bisexuales de San Francisco. Incluye a 6.042 individuos reclutados entre 1.978-80 (74,82,83). En estos enfermos se ha subrayado que:

Un 8% de los sujetos presentan cifras de linfocitos T CD-4 superiores a 500 cel./ ml, tras más de 10 años de infección por V.I.H.-1.

En 539 seroconvertidores , en los que se conoce la fecha de este suceso , la tasa de progresión a SIDA ha sido menor del 1% a los 2 años , del 12% a los 5 años , del 51% a los 10 años y del 70% a los 14 años .

Estudio ALIVE (80). Incluye 2.921 drogadictos reclutados en Baltimore, entre 1.988-1.989. 703 pacientes eran VIH-1 (+) al inicio del estudio. De estos , 34 (4' 8%) mantienen cifras estables de linfocitos T CD-4 (27) en 1.995 , y 58 enfermos (8' 2%) han sufrido una caída de rango superior al 25%. En este estudio , la variabilidad genética del virus era significativamente más marcada en los progresores rápidos. No se identificaron factores demográficos o conductas diferentes entre los progresores rápidos y lentos (27) .

En España , se llevó a cabo un estudio prospectivo , iniciado en Noviembre de 1.992 , con el objeto de conocer la prevalencia y las características epidemiológicas y biológicas de los pacientes con infección VIH-1 y con progresión lenta , comparándolos con otros de progresión rápida. Se definió la progresión lenta , como aquellos individuos con mas de 8 años de infección demostrada por VIH-1, con más de 500 linfocitos T CD-4/ml., y sin tratamiento antirretroviral . Los progresores rápidos se definieron como aquellos enfermos que adquirieron la infección hace menos de 5 años y presentan cifras de linfocitos T CD-4 repetidamente por debajo de 200 cel. /ml.

De 1.783 pacientes estudiados hasta Noviembre de 1.994 , se seleccionaron 86 para este estudio . De ellos 74 (4'1%) cumplían criterios de progresores lentos (PL.) , y 12 (0' 7%) de progresores rápidos (PR.) (77) . La prevalencia de progresores lentos está acorde con los de otras series (69,27) . De este estudio son destacables 5 resultados :

1- La mayoría de los PL. habían sido drogadictos , y los PR. se habían contagiado por vía sexual , homo o heterosexual.

2- En los PR. , la viremia plasmática fue significativamente más elevada respecto a los PL. (84,27) .

3- En los PL. se recogían en una elevada proporción , un consumo importante de tóxicos, sobre todo alcohol (27). Sustancias presentes en algunas bebidas alcohólicas de mayor consumo en nuestro medio , como algunos fenoles en el vino tinto, son potentes antioxidantes. De esta forma, hipotéticamente , el alcohol podría actuar como factor protector de la infección por el VIH-1.

4- En un 83% de los PL. se recogía la conducta de riesgo con probable reexposición al virus , circunstancia muy infrecuente en los PR. . Ello sugiere que sería el primer inóculo vírico el principal determinante del curso natural de la infección , con un escaso papel patogénico de las posibles reinfecciones .

5- La mayoría de los PL. presentaban marcadores serológicos para los virus de las hepatitis B y C , y muchos de estos PL. habían sido diagnosticados de hepatopatía crónica por virus C . Por lo tanto el estudio no demuestra que la coinfección por otros agentes , particularmente los virus de la hepatitis B y C , se comporta de forma perjudicial , contradiciendo así algunos estudios, realizados "in vitro" , que sugerían que otros agentes infecciosos actuarían a modo de cofactores , en la progresión de la infección por el VIH-1 .

A modo de conclusión , podemos decir que :

La identificación de factores asociados a una progresión rápida o lenta de la enfermedad por el VIH-1, es de gran importancia, pues al identificarlos , podemos o estimular los factores protectores o modificar los deletéreos (27).

La evolución de la historia natural de esta infección , va a depender, o va a venir mediatizada , por 3 tipos de factores (27) :

1- Propiedades del huésped : tipo de fenotipo HLA , edad .

2- Factores ambientales : infecciones concomitantes , agentes físicos .

3- Características del virus: virulencia de la cepa infectante , cantidad de inóculo viral en el momento del contagio , vía de contagio .

Hay evidencia de que todas estas variables pueden influir en la progresión de la enfermedad, siendo las más importantes las inherentes al propio virus (27).

4-FACTORES PRONÓSTICOS - MARCADORES EVOLUTIVOS :

4º.a- GENERALIDADES:

Desde los primeros momentos del conocimiento de esta enfermedad , se han llevado a cabo grandes esfuerzos para detectar los factores que pueden influir en la evolución de la enfermedad , o que constituyen puntos básicos que marcan el desarrollo de la historia natural. A estos factores se les ha denominado FACTORES PRONÓSTICOS o MARCADORES EVOLUTIVOS . Las preguntas que se busca contestar con el desarrollo de estos factores son básicamente (10) :

1- Cuando un paciente se infecta por el VIH-1 ¿ qué tiempo tardará en desarrollar SIDA ? .

2- Al presentarse el SIDA, ¿ qué tiempo se presume de supervivencia ?

3- ¿ Hay datos epidemiológicos , clínicos o biológicos que indiquen progresión de la enfermedad ? .

4- ¿Que datos clínicos y/o biológicos nos sirven para sentar la indicación de un tratamiento antirretroviral, o de un tratamiento preventivo de infecciones oportunistas?. ¿Cuales nos sirven para evaluar la eficacia de estos tratamientos ?.

5- ¿Que factores pronósticos son fidedignos en la determinación de la supervivencia de los enfermos VIH-1 (+) ? . ¿ Cuales son los que informan realmente de un mal pronóstico ? .

Para dar respuesta a estas preguntas , se han estudiado una serie de datos epidemiológicos , clínicos y biológicos que ocurren en el curso evolutivo de esta enfermedad y que son reflejo de las alteraciones que el VIH-1 produce en el organismo infectado, en relación con su ciclo evolutivo (85,86,87,88,89,90,91) .

Estos factores o marcadores se agrupan , pues , en tres apartados :

A- FACTORES PRONÓSTICOS EPIDEMIOLÓGICOS .

B- FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS .

C- FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS .

La aplicación de estos marcadores nos va a servir para cubrir 2 objetivos básicos :

1). Sabemos , por lo comentado hasta ahora , de las variaciones evolutivas que presenta esta enfermedad en cada individuo . La aplicación de estos factores , nos informará de la evolución que presenta la enfermedad en cada paciente infectado , y así nos ayudará a individualizar el pronóstico en cada uno de los enfermos y a aplicar las medidas terapéuticas necesarias a cada uno de ellos.

2). La falta de fármacos curativos antirretrovirales , dan a estos marcadores el importante papel de ayudarnos en la búsqueda del momento mas apropiado para dar la medicación antirretroviral y la preventiva de las principales infecciones oportunistas (IO.), de que disponemos en la actualidad, y así sacar el máximo rendimiento terapéutico de las mismas. También nos indicarán el desarrollo de resistencias a la acción de estos fármacos, con la necesidad de modificar la terapia .

Condiciones que debe reunir un factor pronóstico :

- 1- Sensibilidad : Debe reflejar lo mas fidedignamente posible, a lo largo del curso evolutivo, el estado replicativo del virus y la situación del sistema inmunitario .
- 2- Especificidad : Ha de ser poco influenciable por eventos biológicos distintos de los propios que induzca el virus, o de las manipulaciones terapéuticas.
- 3- Precocidad : Debe predecir el deterioro del sistema inmunitario , con antelación suficiente como para permitir el inicio o la modificación de un tratamiento antiviral o preventivo .
- 4- Reproducción fácil : Buscando la posibilidad de poder ser aplicados por el mayor número de laboratorios .
- 5- Disponibilidad : Que puedan ser aplicables al mayor número posible de enfermos .
- 6- Económico : De coste reducido. Que no encarezca , aún más , el elevado coste que esta enfermedad supone.

Vamos a describir los principales Marcadores Evolutivos .

4º.b- MARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS :

- 1º- GRUPO DE RIESGO.
- 2º- EDAD AL CONTAGIO.
- 3º- SEXO.
- 4º- DURACIÓN DE LA INFECCIÓN.

1: Grupo de riesgo: Nos planteamos la pregunta de si el hecho de pertenecer a algún grupo de riesgo concreto para el contagio de la enfermedad, va a condicionar una evolución determinada y distinta en la historia natural de la enfermedad, y en la

supervivencia . Se han llevado a cabo estudios en los diferentes grupos de riesgo, investigandose este aspecto, con los siguientes resultados (10) :

Pacientes homosexuales : En este grupo el estudio más importante es el llevado a cabo, durante 12 años de seguimiento, en San Francisco (74) , en el que se controlaron a 422 homosexuales infectados por el virus VIH-1 , y en los que era conocida la fecha de seroconversión. Se informó de una tasa de progresión a SIDA del 20% a los 6 años, y del 62% a los 12 años . La tasa de mortalidad informada fue del 12% a los 6 años y del 56% a los 12 años . En un estudio llevado a cabo en Barcelona , con 197 enfermos homosexuales, en el que no se conocía la fecha de seroconversión para el VIH-1 , se informa de una tasa de progresión a SIDA del 25% a los 6 años (10).

Pacientes hemofílicos : En un estudio con 319 pacientes seguidos (37) , se informa de una tasa global de progresión a SIDA , de un 25% a los 8 años. Esta tasa de progresión es menor en edades tempranas ,entre 1 y 17 años , con una tasa global de progresión a SIDA del 13% en este grupo de edad . Entre los 18 y los 34 años la tasa de progresión a SIDA a los 8 años de seguimiento , es del 27%. En la edad entre los 35 y los 70 años , la tasa global de progresión a SIDA informada, es del 44% a los 8 años (10). En un estudio llevado a cabo en Barcelona , con 92 enfermos hemofílicos, la tasa informada de progresión a SIDA es del 31 % a los 6 años .

Pacientes postransfusionales : En este grupo de riesgo, en un estudio realizado en Estados Unidos con 101 pacientes , la tasa de progresión a SIDA a los 7 años del contagio, es del 49% .

Pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP.) : Debido a las dificultades de manejo y control que este grupo de riesgo plantea , hay pocos estudios hechos, y estos tienen un escaso tiempo de seguimiento. En un estudio multicéntrico italiano

(92) se informa de una tasa de progresión a SIDA del 18% a los 4 años . En nuestro medio , la tasa de progresión es semejante, del 23 % a los 6 años de seguimiento . Respecto al grupo de riesgo heterosexual , no se detallan estudios de supervivencia fiables hasta la actualidad . Esto es debido , probablemente, a que esta vía de infección se consideró como un mecanismo de contagio menos frecuente, con un menor grado de concienciación por parte de la población de riesgo hasta hace pocos años en que ha adquirido un mayor protagonismo, tanto en España como en otros países. El que estos enfermos consulten tarde al médico , cuando la enfermedad es sintomática , con una situación clínica e inmunitaria severamente alterada , y la edad más avanzada de los enfermos pertenecientes a este grupo de riesgo , con una edad media en los hombres de 45 +/- 10 años, son circunstancias que dificultan los estudios de supervivencia en este colectivo. En las mujeres pertenecientes a este grupo de riesgo , las circunstancias previamente citadas no se dan , pues suelen consultar pronto al médico , en los estadios primeros de la enfermedad , y tienen una edad media de 29 +/- 9 años. Esto es debido, probablemente , a que estas enfermas se reconocen más fácilmente como grupo de riesgo, al ser prostitutas o pareja de VIH-1(+) , acudiendo voluntariamente para su control (93).

Concluyendo , podemos decir que el tiempo medio de progresión a SIDA en los enfermos de los diferentes grupos de riesgo infectados por el VIH-1, oscila entre 8 y 10 años (10,37,92,94,95,96,97,98) .

Actualmente, debido a la aplicación sistemática de los tratamientos antirretrovirales y de las medicinas destinadas a la quimioprevención de las infecciones oportunistas , estos estudios de supervivencia se ven alterados , al haberse modificado la evolución natural de esta enfermedad .

En nuestro país , los trabajos llevados a cabo respecto a este tema , permiten concluir que :

1- Se encuentra una mayor supervivencia en los enfermos ADVP. que en los homosexuales (99) , resultado no compartido por Cayla y col.(100) que no encuentran diferencias en esta supervivencia , probablemente por diferencias metodológicas .

2- Los individuos infectados a partir de transfusiones de sangre , evolucionan más rápidamente a SIDA que aquellos infectados por vía sexual , homo o hetero , o los ADVP. (27,94,101,102) . Se intenta explicar este hallazgo , por una edad más avanzada de los pacientes pertenecientes a este grupo de riesgo , y también por una mayor cantidad de virus recibida en el momento de la inoculación de la enfermedad (94). Es de destacar que la velocidad de progresión de la inmunodeficiencia en los receptores de sangre , se correlaciona con el estadio de la enfermedad en el donante, desarrollando más rápidamente SIDA aquellos receptores de sangre de donantes que presentaron SIDA en los meses siguientes , es decir que estaban en una fase avanzada de la enfermedad (94) .

Respecto a la cantidad de virus recibida en el momento de la inoculación , en modelos experimentales, se observa que pequeñas cantidades del VIH-1 en la inoculación , desencadenan una respuesta inmunitaria del tipo 1 , que es altamente protectora , y que cantidades mayores del virus originan una respuesta inmunitaria del tipo 2 , que carece de este efecto protector (27,103).

Así pues , aunque los estudios de supervivencia efectuados en los distintos grupos de riesgo no muestran , de modo global , diferencias significativas (52), hay evidencias que sugieren lo siguiente :

1. Una mejor supervivencia para el grupo de riesgo de los ADVP .

2. Una más rápida evolución a SIDA en los enfermos infectados por una transfusión de sangre .

2º- Edad al contagio: Actualmente este parámetro epidemiológico, está ampliamente aceptado en su influencia como cofactor en el desarrollo del SIDA (100,104) . La edad en que se produce la infección vírica , parece influir en el curso subsiguiente de la enfermedad (27,52) . En general , se acepta que cuanto más avanzada es la edad en que se produce el contagio por el VIH-1 , más rápida es la progresión a SIDA (52,105) . Se informa que los individuos de más de 35 años tienen una progresión a SIDA 6 veces superior, y en los de edad comprendida entre 18 y 34 años esta progresión es 3 veces mayor , a la que presentan los que se exponen al virus en edades más tempranas (34). Este fenómeno puede explicarse , en parte , en relación con la progresiva pérdida de la capacidad del sistema inmunitario para renovarse con el paso del tiempo.

3º- Sexo: El sexo, no parece condicionar una progresión diferente de la enfermedad por el VIH-1 (27,100). En algún estudio, se ha encontrado una mortalidad más precoz en las mujeres (106,107), relacionándose esta peor supervivencia con el hecho de recibir la asistencia médica más tarde, por un desconocimiento de su condición de infectada por el VIH-1 , con lo que se tiene un menor acceso al tratamiento antirretroviral (108,100).

4º- Duración de la infección: Es otro dato epidemiológico a tener en cuenta. Se acepta que la tasa de progresión a SIDA es baja en los primeros 2-4 años de la infección(10) y aumenta considerablemente a partir del 5 año , siendo del 50% a los 10 años del seguimiento y del 78-100% a los 15 años (99,109) .

4.c- MARCADORES CLÍNICOS :

- 1º- PRIMOIINFECCIÓN SINTOMÁTICA.
- 2º- LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.
- 3º- HERPES ZÓSTER.
- 4º- CANDIDIASIS ORAL.
- 5º- LEUCOPLASIA ORAL VELLOSA.
- 6º- DERMATITIS SEBORREICA.
- 7º- SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.
- 8º- PRINCIPALES INFECCIONES OPORTUNISTAS.
- 9º- OTROS FACTORES CLÍNICOS.

1º- Primoinfección sintomática: Tras entrar el virus en el organismo, bien por vía sanguínea , bien por vía sexual , el VIH-1 se multiplica muy activamente durante las primeras 3-6 semanas de la infección. Esta alta actividad replicativa , se correlaciona con la presencia de síntomas , en un 50-70 % de los enfermos. Estos síntomas pueden ser banales , semejantes a un síndrome mononucleósico que se resuelve en 2-4 semanas, o bien más marcados y prolongados, en relación con una situación de inmunodeficiencia transitoria (4). A partir de estudios llevados a cabo en los enfermos receptores de transfusiones, se postula que aquellos pacientes con una sintomatología más marcada o prolongada durante la primoinfección , van a tener una más rápida progresión a SIDA en la evolución posterior de la enfermedad (10,21,27,33,110) .

2º- Linfadenopatía generalizada persistente (LGP): Se denomina así , a las adenopatias de tamaño superior a 1 cm. de diámetro , presentes en dos o más localizaciones linfáticas extrainguinales, que pueden aparecer en cualquier fase evolutiva de la infección, y que probablemente , están en relación con la respuesta

inmune se desarrolla frente al VIH-1 (9) , siendo reflejo de una inflamación en los ganglios linfáticos (4). Inicialmente su presencia se consideró un predictor clínico de mala evolución (10). En la actualidad no se considera como tal , pues las tasas de progresión en pacientes con o sin LGP son similares (111). Por el contrario, la desaparición de estas adenopatias, que ocurre por foliculosis, sí se asocia a una progresión de la infección (10). En algunos pacientes , la desaparición de la LGP se ha visto precediendo al desarrollo de infecciones oportunistas (9,112). En los estadios finales , la remisión de estas adenopatias es reflejo de la insuficiencia global del sistema linfoide para producir una respuesta inmune frente a la replicación del VIH-1 (9,15,113). Hay estudios en varones homosexuales , en los que se ha visto que el número de linfocitos T CD-4 es superior en aquellos con LGP que en los carentes de ellas (114,115) .

3º- Herpes zoster: Son vesículas y/o ampollas dolorosas que siguen el trayecto de un dermatomo . Su aparición en el curso de una infección por el VIH-1 , suele preceder en 2-7 años al diagnóstico de SIDA , con una media de 5 años (10,95,98) . No obstante , este marcador ha mostrado un escaso poder predictivo (10,95,98) , informándose de una tasa de progresión a SIDA, a los 2 años , baja , del 25% (45) , y a los 4-5 años de alrededor del 40% (64).

4º- Candidiasis oral: Es la infección de la mucosa oral producida por el hongo parásito *Cándida albicans* . La forma de presentación clínica más frecuente es la pseudomembranosa o muguet , que se manifiesta por la presencia de placas blanquecinas en esta mucosa . Los otros dos tipos de candidiasis oral , la atrófica y la hiperplásica crónica , también pueden darse (64). Se informa de una tasa de progresión a SIDA , a los 2 años de su diagnóstico , del 40% (10,111). Carne y col. observaron en 100 varones homosexuales , que el riesgo de desarrollar SIDA , era

12 veces mayor en los pacientes con muguet oral respecto a aquellos que no lo presentaban (114,116) .

5º- Leucoplasia oral vellosa (LOV) : Producida por la infección de las células epiteliales de la mucosa oral por el virus de Epstein-Bar. Es una afección prácticamente exclusiva de los pacientes infectados por el VIH-1. Son placas blanquecinas , de superficie espiculada , localizadas habitualmente en la cara lateral de la lengua y normalmente asintomáticas . Se informa que tras la aparición inicial de esta entidad clínica , hay una tasa de progresión a SIDA similar a la del muguet oral , del 40% a los 2 años (10,111). Greenspan y col. informan en varones homosexuales con LOV , un porcentaje actuarial de progresión a SIDA del 48% a los 16 meses y del 83% a los 31 meses (44) . Tanto esta entidad clínica como la del muguet oral , aparecen mas tarde que el herpes zoster en la evolución clínica natural de la enfermedad por el VIH-1 (10) .

6º- Dermatitis seborreica (DS.) : Son placas descamativas y eritematosas que afectan a los surcos nasogenianos, zona interiliar y borde de implantación del cuero cabelludo, principalmente (10,64). Patología muy prevalente en los enfermos VIH-1, que precede a menudo al diagnóstico de SIDA (9). En la literatura revisada no se detallan las tasas de progresión a SIDA tras la aparición de esta complicación.

7º- Síntomas constitucionales : Estos son : Sudoración nocturna , astenia crónica , pérdida de peso superior o igual al 10% del peso corporal , diarrea crónica de más de un mes de evolución y fiebre persistente de 1 mes, al menos, de duración , sin causa que los explique, independiente de la infección por el VIH-1.

Estas son las manifestaciones más tardías. Indican una inminente progresión a SIDA. La presencia de cualquiera de estos síntomas , una vez descartada

patología causal que no sea el propio VIH-1, nos informa que a los 2 años, el 100% de los enfermos que los presentan van a desarrollar SIDA (10,111).

8º- Infecciones oportunistas: Cuando el paciente seropositivo para el VIH-1, desarrolla SIDA, según que dolencia presente en esta fase de la enfermedad, la supervivencia esperada es distinta. Así tenemos que tras padecer una tuberculosis, la supervivencia media es de 24 meses; si aparece una toxoplasmosis cerebral, una infección por pneumocystis carinii o un sarcoma de Kaposi la supervivencia media es de 14 meses; tras una infección por CMV, criptococo o Micobacteria Avium, la supervivencia media esperada es de 6 meses.

En el momento actual y debido a la aplicación de los tratamientos antirretrovirales, estos datos, probablemente, se vean modificados.

9º- Otros marcadores clínicos: En un estudio reciente se ha investigado la relación que hay entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de ciertas complicaciones clínicas en los enfermos varones infectados por el VIH-1, tanto homo como heterosexuales. Así se ha comprobado que los consumidores de cigarrillos tienen una mayor probabilidad de presentar neumonías bacterianas de adquisición en la comunidad, candidiasis oral y leucoplasia oral vellosa. No se ha comprobado la relación entre este hábito y una más rápida progresión a SIDA, el desarrollo de Sarcoma de Kaposi o de neumonía por P. carinii (117).

La esplenectomía se ha citado como un factor de buen pronóstico en la evolución de la enfermedad por VIH-1, en relación con el aumento del número de linfocitos T CD-4 circulantes que se produce después de la misma. Hasta la actualidad, no hay datos concluyentes que relacionen ese aumento cuantitativo de los linfocitos T CD-4 inducido por este acontecimiento, con una mayor supervivencia (118).

4ºc- MARCADORES BIOLÓGICOS :

1º- MARCADORES BIOLÓGICOS GENERALES.

2º- MARCADORES BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS Y DE ACTIVIDAD VIRAL.

3º- MARCADORES BIOLÓGICOS INDICATIVOS DE ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO.

4º- MARCADORES BIOLÓGICOS DE ELABORACIÓN RECIENTE.

En la historia natural de la enfermedad por el VIH-1, cada estadio clínico suele ir asociado a unos datos biológicos inespecíficos , que van a traducir el progresivo deterioro del paciente infectado , es decir , van a ser reflejo de la mala evolución , más o menos rápida , de esta mortal enfermedad (5,119) . El mejor conocimiento de estos marcadores séricos , asociados a cada estadio clínico de la infección VIH-1, permitirá un mejor y mas completo conocimiento de la evolución en cada paciente . Ayudarán a diferenciar aquellos enfermos con más riesgo de progresión rápida de la enfermedad, facilitándose , así , la toma de decisiones terapéuticas apropiadas, ya sean antirretrovirales o preventivas de infecciones oportunistas. Para su estudio vamos a esquematizar estos marcadores biológicos en 3 grupos :

1- MARCADORES BIOLÓGICOS GENERALES . Son : Hemoglobina , leucocitos , neutrófilos , linfocitos , plaquetas , velocidad de sedimentación , triglicéridos , colesterol y albúmina .

2- MARCADORES BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS Y DE ACTIVIDAD VIRAL. Son: Linfocitos T CD-4 (+) , Antígeno P-24 y la detección y cuantificación del VIH-1 por técnicas moleculares (RNA viral).

3- MARCADORES BIOLÓGICOS INDICATIVOS DE ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO POR PARTE DEL VIH-1. Son : La beta 2 microglobulina , adenosina

desaminasa sérica , neopterinina , linfocitos T CD 8, la inmunoglobulina A, la inmunoglobulina G y la inmunoglobulina M , la respuesta de los linfocitos T a la fitohemaglutinina , el receptor de la interleucina 2 y el descenso del interferón gamma .

4- MARCADORES BIOLÓGICOS DE ELABORACIÓN RECIENTE. Son: Aislamiento y cuantificación del VIH-1 en cultivo, determinación de la capacidad formadora de sincitios y la determinación de resistencias.

1- MARCADORES BIOLÓGICOS GENERALES :

Estos son parámetros inespecíficos , de fácil accesibilidad y manejo , con bajo coste económico para su obtención , que en diversos estudios llevados a cabo , han confirmado su capacidad y utilidad para actuar como indicadores de la evolución de la enfermedad (85,86,87,88,89,90,91). Las peculiaridades comentadas previamente, los hacen especialmente atractivos para el manejo del paciente infectado por el VIH-1 a nivel de la asistencia primaria, que debe mostrarse particularmente interesada en el conocimiento de los mismos (85,120) .

C-1-1 Anemia: Un hallazgo frecuente en los afectados infectados por el VIH-1 es la anemia, de mayor grado conforme la enfermedad está más evolucionada. La incidencia de anemia se correlaciona con el grado de severidad del síndrome clínico. Así , puede encontrarse anemia en un 10-20% de los pacientes VIH-1 asintomáticos, y en un 65-90% en los pacientes con SIDA (121). Esta anemia es típicamente normocítica-normocrómica. Tiene un origen multifactorial, en relación con : Alteraciones en el sistema inmunitario del paciente , como trastornos funcionales en los linfocitos T e inadecuada producción de anticuerpos y linfocinas; las complicaciones infecciosas y neoplásicas asociadas a la enfermedad; los

tratamientos farmacológicos recibidos, tanto antirretrovirales como los utilizados en la prevención de ciertas infecciones oportunistas; la posible acción directa del VIH-1 sobre las células hematopoyéticas (122,123,124,125). En un 15-25% de enfermos con SIDA, se han detectado niveles séricos bajos de vit.B-12. Se han llevado a cabo ensayos terapéuticos en los pacientes VIH-1 (+) con menos de 500 L.T. CD-4, mediante la reposición de vit. B-12 y Ac.fólico, en un intento de prevenir el desarrollo de anemia macrocítica en los pacientes con tratamiento antirretroviral de AZT. Los resultados de este estudio revelan que la reposición de estos factores madurativos no previene la aparición de anemia, reforzándose así el carácter plurifactorial de la misma en estos pacientes (126).

Se informa que la infección por VIH-1 progresa a SIDA cuando la hemoglobina tiene un valor menor de 12'5 gr./dl. (10).

C-1-2 Leucopenia: Es un hallazgo común en los pacientes VIH-1(+). Al igual que la anemia, tiene un origen multifactorial y un carácter progresivo con la evolución de la enfermedad (121). En los pacientes con SIDA, se detectan cifras de leucocitos menores de 4.000 cel./ ml, en un 85% de los enfermos. Estas cifras bajas de leucocitos, solo se detectan en el 10% de los individuos VIH-1(+) asintomáticos(127). La leucopenia es la resultante de la linfopenia, de la granulocitopenia o de una combinación de ambas. Se ha informado de una mayor progresión a SIDA, cuando los leucocitos en sangre periférica están por debajo de 4.000 cel./ml(10).

C-1-3 Linfopenia: Es un hallazgo muy frecuente en los pacientes con SIDA, detectándose en un 65-80% de estos enfermos. Como las alteraciones previas, es de origen plurifactorial y se debe principalmente, a la reducción absoluta de los

linfocitos T CD-4 (+) (127) , aunque en las fases avanzadas de la enfermedad, todas las subpoblaciones linfocitarias están disminuidas . Cifras menores a 1.000 linfocitos/ml. en sangre periférica , se asocian con una progresión a SIDA . Junto con los linfocitos T CD-4, la cifra de linfocitos constituye uno de los parámetros de mayor valor predictivo (52).

C-1-4 Neutropenia: Se han encontrado cifras de neutrófilos mas bajas , en relación con situaciones inmunitarias deprimidas , es decir con cifras bajas de linfocitos T CD-4 (137,138,139,140,141.142) .

C-1-5 Trombocitopenia: Es un hallazgo común en los pacientes VIH 1(+), conforme disminuye la cifra de linfocitos T CD-4. Una cifra de plaquetas inferior a 100.000 cel/ml., se observa en el 3-8 % de pacientes VIH-1 (+) asintomáticos, y en un 30-45 % de pacientes con SIDA (121) . En otros estudios, se ha demostrado su correlación inversa con el número de linfocitos T CD-4 , apareciendo trombocitopenia en el 2'8% de los pacientes con mas de 700 linfocitos T CD-4 /ml., y en el 10% de los enfermos con menos de 250 linfocitos T CD-4 (128). A pesar de los datos anteriores, en ningún estudio se ha podido adjudicar capacidad pronóstica a este factor biológico general , como indicador pronóstico de evolución a SIDA (129) . Se informa de una progresión similar a SIDA o hacia la muerte , haya o no trombocitopenia , informándose de un riesgo actuarial de desarrollar SIDA del 36 % en 37 meses , dato que es similar al descrito en pacientes infectados sin trombocitopenia. Su mecanismo responsable parece ser de origen inmune (121) .

C-1-6 Velocidad de sedimentación globular (VSG): Se ha observado progresión de la enfermedad con valores altos de VSG , superior a 30 mm. en la primera hora (10).

C-1-7 Hipertrigliceridemia: En los pacientes con infección VIH-1, se ha constatado la presencia de hipertrigliceridemia plasmática , que es más manifiesta cuanto más avanzada está la enfermedad (130,131,132) . Así mismo se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral provoca una disminución en esta concentración (133). El aumento de los triglicéridos se achaca a una inhabitual actividad de las citocinas, que son proteínas solubles segregadas por células inmunes activadas y mediadoras en la respuesta inflamatoria frente a la infección , que inhiben la actividad de la lipoproteinlipasa (130) . El VIH-1 induciría un aumento en la actividad del factor de necrosis tumoral y del interferón alfa circulante (130,134,135). En los ADVP, se deben tener en cuenta como mecanismos fisiopatológicos productores de hipertrigliceridemia, además del descrito, los fenómenos de autoinmunidad, el uso de otros tóxicos como el alcohol, e infecciones concomitantes por otros virus y bacterias. Estos factores condicionarían, en los ADVP con más de 4 años de hábito tóxico activo, la presencia de una hipertrigliceridemia de origen multifactorial . Podemos concluir a la vista de lo expuesto, que la hipertrigliceridemia , se muestra como un útil marcador de mala evolución en la infección VIH-1, tanto en los varones homosexuales como en los ADVP (85,130,131,132).

C-1-8 Hipocolesterolemia: Paralelamente al aumento del valor de los triglicéridos plasmáticos, se constata un descenso de los niveles de colesterol, que es más marcado conforme evoluciona la enfermedad a estadios finales (130). Este descenso del colesterol plasmático, corre paralelo al de los linfocitos T CD-4. Los

mecanismos por los que se produce la hipocolesterolemia son semejantes a los implicados en la producción de la hipertrigliceridemia. En el grupo de riesgo de los ADVP , se deben tener en cuenta como cofactores de este descenso, los hábitos dietéticos inadecuados y la anorexia , que van ligados, de un modo casi inexorable, al consumo regular de opiáceos.

C-1-9 Hipoalbuminemia: Niveles bajos de este parámetro , se relacionan con una peor supervivencia en los pacientes con infección por el VIH- 1 (136).

C-1-10 Anergia cutánea: Se entiende como anergia cutánea , la ausencia de respuesta ante la inyección subcutánea de 4 sustancias con capacidad antigénica . Estas son, el PPD , el toxoide tetánico , tricofton, parotiditis , cándida , y una quinta sustancia que es el testigo . Se considera una respuesta normal si hay reactividad ante 2 o más antígenos y es un defecto parcial cuando hay reactividad ante 1 solo antígeno . Se considera que hay respuesta cuando se produce una pápula de 2-3 mm. de diámetro en el punto de inyección. La presencia de anergia cutánea ha demostrado su valor como predictor de rápida progresión de la enfermedad, independientemente de cualquier otro parámetro (9,143).

2- MARCADORES BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS Y DE ACTIVIDAD VIRAL

C- 2-1 Linfocitos T CD 4 (L.T.CD-4): Esta es la célula sobre la cual se sustenta el normal funcionamiento de todo el sistema inmunitario. Es también la célula diana principal para el VIH-1. Este virus, en virtud de su efecto citopático, origina una severa , progresiva e irreversible destrucción de estos linfocitos T, siendo este efecto el acontecimiento básico que va a condicionar la evolución de la historia

natural de la enfermedad. La cifra absoluta de estos linfocitos y su porcentaje son los marcadores biológicos más utilizados como factores de progresión de la enfermedad (10). Son varios los usos de los L.T. CD-4, que le confieren valor principal en el control de esta enfermedad. Vamos a enumerar y explicar los principales :

1- El valor absoluto de los L.T. CD-4, así como su porcentaje, sirven para dividir a los tres estadios (A,B,C) de la enfermedad . En la nueva clasificación de esta infección, propuesta por los CDC y vigente desde enero del 93 (144) se dan tres subgrupos , que son :

Subgrupo 1: Valor absoluto de los L.T. CD-4 igual o superior a 500 cel./ml. Porcentaje del 29%.

Subgrupo 2: Valor absoluto de los L.T. CD-4 entre 200-499 cel./ml. Porcentaje del 14-28%.

Subgrupo 3: Valor absoluto de los L.T. CD-4 igual o menor de 199 cel./ml. Porcentaje menor del 14%.

2- Es un valor que sirve como predictor del tipo de complicación, infecciosa o neoplásica , que puede presentar el enfermo (120). Diversos estudios, entre ellos uno llevado a cabo en un medio próximo al nuestro, que han correlacionado las infecciones oportunistas (IO) y las neoplásicas que presenta el enfermo VIH-1(+) con la cifra absoluta de linfocitos T CD-4 , permiten hacer la siguiente clasificación (120): Respecto a las infecciones oportunistas , cuando en un paciente se sospeche la presencia de una complicación de este tipo , la cifra de linfocitos T CD-4 es una guía útil , que va a servir al clínico para sospechar el tipo de infección que presenta. Si esta cifra es superior a 200 cel. /ml., las infecciones mas frecuentes son , la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la candidiasis oral o esofágica y una énteritis por I. Belli . Con valores de L.T. CD-4 menores de 200/ml, a las IO citadas se

añaden, la neumonía por *P. carinii* , la toxoplasmosis cerebral , la leishmaniasis visceral , las micosis regionales por *histoplasma capsulatum* o por *coccidioides immitis* , la infección por *M. Kansasii* y la enteritis por *cryptosporidium* . En este grupo de pacientes se debe tener en cuenta que el 6-21% de enfermos con neumonía por *P. carinii* , y el 10% de pacientes con una toxoplasmosis encefálica , tienen mas de 200 L.T. CD-4/ml. Con menos de 100 L.T.CD-4 /ml , el espectro de enfermedades que pueden presentarse , además de las IO previamente citadas, se amplia con la criptococosis sistémica, la infección por CMV, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección por M.A.I. y las infecciones por *microsporidium* .

Respecto a las neoplasias asociadas a la infección por VIH-1 y su relación con el número absoluto de linfocitos T CD-4, podemos decir que el sarcoma de Kaposi puede presentarse en cualquier situación inmunitaria . El 75% de los pacientes con la enfermedad de Hodgkin tienen menos de 400 L.T. CD-4 , aunque puede darse con mas de 400 L.T. CD-4 . El 60% o más de los pacientes con linfoma no Hodgkin tienen menos de 200 L.T. CD-4 , aunque puede darse con poblaciones linfocitarias mas engrosadas.

Los estudios que relacionan las complicaciones clínicas con la cuantificación de los L.T. CD-4 , han permitido sacar 2 conclusiones (120) :

- a)- La presencia de manifestaciones mucocutáneas leves , como el muguet , la LOV y el eccema seborreico , identifica a la mayoría de los pacientes con menos de 500 L.T.CD-4
- b)- La ausencia de estas manifestaciones mucocutáneas leves , identifica a los pacientes que tienen mas de 200 L.T.CD-4.

3- El valor absoluto y el porcentaje de los L.T.CD-4 , indican al médico cuál es el mejor momento para el inicio, o las modificaciones pertinentes , del tratamiento

antirretroviral, y para aplicar los diferentes tratamientos preventivos de ciertas IO (10). Así tenemos que:

Desde 1.990 , a raíz del estudio conocido como ACTG-019 , se acepta la indicación de dar AZT a los pacientes con menos de 500 L.T.CD-4 /ml. (145,146). Consecuencia del seguimiento realizado a largo plazo en el estudio mencionado, se demuestra que los pacientes que tienen entre 300-500 L.T.CD-4/ml. al inicio del tratamiento con AZT , continúan obteniendo beneficio del fármaco tras 2 años de su toma. Este periodo de tiempo de beneficio , se reduce a 18 meses , si al inicio del tratamiento con AZT , la población de L.T.CD-4 es inferior a 300 /ml.

Antes de la aparición de los nuevos fármacos antirretrovirales, que han modificado drásticamente las pautas terapéuticas que se aplican en estos enfermos, algunas escuelas daban las siguientes recomendaciones terapéuticas:

- En los pacientes con menos de 350 L.T.CD-4/ml. , iniciar el tratamiento antirretroviral con terapia combinada (145).
- En los pacientes con mas de 150 L.T.CD-4/ml. y que habían tomado AZT prolongadamente, se obtenía un mayor beneficio con terapia antirretroviral combinada (145) .
- En los pacientes con menos de 50 L.T.CD-4 /ml. , se objetivaba la superioridad terapéutica de la monoterapia (145) .
- En los pacientes en tratamiento antirretroviral con AZT , se recomendaba un cambio del mismo al objetivarse un descenso en la cifra de L.T. CD-4 igual o superior al 25% sobre la cifra inicial (147) . Si tras el inicio del tratamiento antirretroviral , se producía un aumento del 10% en la cifra de estas células, había una menor progresión a SIDA y una mayor supervivencia (147) .

- Se recomienda iniciar quimioprevención para la toxoplasmosis cerebral y para la neumonía por *P.carinii* , cuando el paciente VIH-1 (+) tenga menos de 200 L.T.CD-4/ml., o estos sean menos del 20% del total de linfocitos (120,148,149,150,151).

4- Es conocido que en la infección por el VIH-1, hay un continuado y progresivo descenso de los L.T.CD-4 , desde su valor inicial normal , que es en torno a las 1.000 cel./ml . Este descenso paulatino , que está considerado por algunos investigadores como el marcador predictivo de evolución a SIDA mas importante (152), suele ocurrir a un ritmo de 40-80 cel./ml./año (52,53,54,153) en los pacientes no tratados con la terapia antirretroviral (59) . La progresión a SIDA es más rápida en los pacientes con descensos más marcados, superiores a 100 cel./ml./año (10,54). También se constata una progresión a SIDA más rápida, cuando tras la primoinfección, se produce una inmunosupresión más marcada , reflejada en un descenso más evidente de linfocitos T CD-4 .

Al valor absoluto de los linfocitos T CD-4 se le adjudica un valor pronóstico superior al del porcentaje de estas células o al cociente L.T.CD-4/L.T.CD-8 (91,152,154,155).

C-2-2 Antígeno P-24: Es uno de los productos maduros de la proteína precursora p-55, codificada por el gen "gap", que está encargado de construir la mayor parte de la cápside del VIH-1. El nivel de este antígeno en suero , refleja la actividad replicativa del VIH-1 (10,152) . Así , se detecta sobre todo en aquellas situaciones en donde esta actividad es más evidente , como son en la primoinfección por el VIH-1, y en las fases avanzadas de la enfermedad, que se corresponde con cifras de L.T. CD-4 menores a 200 cel./ml . En enfermos con más de 600 L.T.CD-4/ml. se informa de una incidencia del Ag. P-24 en sangre del 7%. En los que tienen menos de 200 L.T.CD-4/ml. , esta incidencia es del 75% (10,156).

La aparición del Ag. P-24 en sangre, se acompaña de un descenso más rápido de los L.T. CD-4, con una más acelerada progresión de la enfermedad a SIDA. En los pacientes sin antigenemia, se informa de un descenso anual de los L.T.CD-4 del 12%, descenso que es del 30% en los que sí presentan dicha antigenemia (10,156).

Esta antigenemia, además, puede ser indicativa del desarrollo de IO, traduciendo un aumento en la actividad replicativa viral inducida por la propia IO. Debe recordarse que el VIH-1 aumenta su actividad replicativa en los linfocitos T CD-4 estimulados, y una infección, oportunista o no, es motivo de estímulo linfocitario (4) .

La determinación del Antígeno P-24 nos sirve para evaluar la respuesta al tratamiento antivírico. Tras el inicio de un tratamiento antirretroviral, el descenso de mas del 50% sobre los niveles previos de antigenemia, o su negativización, son indicativos de una respuesta favorable. Por el contrario su aparición o su aumento indican un fracaso terapéutico, reflejando el desarrollo de resistencias al tratamiento antirretroviral.

La incidencia acumulada informada de SIDA, a los 4 años, es distinta en enfermos con o sin antigenemia , a igualdad de cifra de linfocitos T CD-4 , así tenemos :

En los pacientes con cifra de L.T. CD-4 superior a 400 cel. /ml : Con Ag. P-24 es del 58% . Sin Ag. P-24 es del 21%.

En los pacientes con cifra de L.T. CD-4 entre 200 y 399 /ml : Con Ag. P-24 es del 81% . Sin Ag. P-24 es del 63%.

C-2-3. Detección y cuantificación del VIH-1 por técnicas moleculares (157,147): Las nuevas técnicas de biología molecular, en particular las técnicas de amplificación genética, la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), permiten en la actualidad tener un instrumento mucho más preciso para poder cuantificar la cantidad que hay

de virus circulante, en cualquier fase de la enfermedad, cuantificando el número de copias de RNA/ml de plasma, constituyendo en la actualidad las técnicas de elección para medir la carga viral .

Hay 3 pruebas comercializadas para cuantificar la carga viral mediante la determinación del número de copias de RNA del VIH-1 :

1ª : La técnica RT-PCR

2ª : La metodología NASBA .

3ª : La prueba del DNA ramificado .

Las 2 primeras técnicas son muy sensibles, capaces de detectar hasta 200 copias de RNA/ml. de plasma .

La muestra de elección para determinar la carga viral, es el plasma. La cantidad de RNA detectada en la muestra es cuantificada mediante la comparación con controles de referencia. Se considera que los cambios de más de 0'5 log₁₀ copias de RNA/ml., reflejan cambios valorables en el nivel de replicación viral. La carga viral no debe cuantificarse en el mes siguiente de producirse un estímulo antigénico, como puede ser una infección o una vacunación, pues se produce un aumento transitorio de la misma, que puede llegar a ser de 300 veces los valores basales .

El número de viriones que se detectan por estos métodos, no se corresponde con el número real de viriones infectivos, debido a que el número de viriones defectivos es muy elevado, el 99'9 % , dada a la elevada tasa de error de la transcriptasa inversa, enzima exclusivo de los retrovirus, que produce errores en la síntesis de las cadenas de los Ac. nucleicos, con la consiguiente gran variabilidad genética del VIH-1 circulante. Esta elevada mutabilidad y la enorme población viral, explican que en cualquier momento se den variantes con cambios nucleótidos que comportan resistencias a ciertos fármacos antirretrovirales .

Las aplicaciones de la carga viral son , básicamente , 2 :

1ª : Marcador pronóstico de progresión y de supervivencia : Sabemos que la replicación viral es continua y muy elevada desde el principio de la infección , produciéndose y eliminándose diariamente un promedio de 10^{10} nuevos viriones . El nivel de viremia es el reflejo del equilibrio entre el nº de viriones producido y los que son destruidos por el sistema inmunitario del paciente. La producción de viriones es directamente proporcional al número de L.T.CD-4 infectados y estimulados . El descenso de estos linfocitos se debe a la replicación del virus . Así , el conocimiento de la viremia permite predecir la progresión clínica cuando la cifra de L.T. CD-4 aún no está reducida .

La carga viral es un mejor predictor de progresión a SIDA o muerte a medio-largo plazo, que los L.T.CD-4 , y estos predicen mejor estos eventos, a corto-medio plazo. Los L.T. CD-4 son superiores a la carga viral como indicadores del desarrollo de infecciones oportunistas , a corto plazo .

Los niveles altos de viremia se asocian a un rápido descenso de los L.T. CD-4 y a una rápida progresión clínica y viceversa. Los pacientes que a los seis meses de la seroconversión tienen más de 100.000 copias de RNA/ml. de plasma, tienen diez veces más riesgo de progresar a SIDA a los 5 años que aquellos con una cifra inferior. Por el contrario ningún paciente con una carga viral menor de 10.000 copias de RNA/ml. de plasma, progresa a los 5 años. En el grupo de pacientes con más de 500 linfocitos T CD-4 por ml, de los que tenían una carga viral aislada superior a 10.200 copias de RNA/ml., progresan a SIDA o mueren a los 10 años más del 70%. Si la carga viral era inferior a 10.200 copias de RNA/ml. este porcentaje se reducía a menos del 30%. De estos datos se sacan dos conclusiones: 1.- Una carga viral elevada, superior a 30-50.000 copias/ml. de plasma, puede identificar a pacientes con más de 500 L.T. CD-4 candidatos a tratamiento. 2.- Si se instaura tratamiento

antirretroviral, sería ideal el reducir la carga viral por debajo de 10.200 copias de RNA/ml. de plasma y preferentemente por debajo de 5.000 copias de RNA/ml. de plasma o hasta niveles indetectables.

2ª Marcador de la eficacia del tratamiento. La replicación del VIH-1 es continua y extraordinariamente elevada desde la infección inicial, eliminándose diariamente un promedio de 10^{10} nuevos viriones. Se estima que la vida media de un virión libre en plasma es de unas 6 horas, que su vida media intracelular es de unas 9 horas, y que el tiempo medio que transcurre para que un virus genere un progenitor capaz de infectar otra célula es de 2-6 días. La carga viral es un método que sirve para evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos antirretrovirales, los inhibidores de las proteasas, que bloquean de un modo eficaz el ciclo replicativo viral. Tras la administración de estos fármacos se produce una reducción importante en los niveles circulantes de viriones, y una elevación de la cifra de los linfocitos T CD-4. Esta reducción de la viremia plasmática es del 50% a los 2 días de iniciar el tratamiento y es máxima a las 2-4 semanas, acompañándose de un aumento en la cifra de los linfocitos T CD-4. Si se mantiene la monoterapia, se creará una nueva población viral resistente al fármaco con lo que se incrementará la viremia a un valor próximo al basal. La disminución de la carga viral es más importante y sostenida con terapia combinada que con monoterapia. Las combinaciones de fármacos antirretrovirales más efectivas son aquellas que incluyen a los inhibidores de las proteasas, consiguiéndose reducciones que oscilan entre el 1.5 y el 3 \log_{10} copias RNA/ml. de plasma, con una reducción de la progresión a SIDA del 63%, que es del 80% si el descenso es de 1 \log_{10} copias RNA/ml. de plasma. Reducciones inferiores a 0,5 \log_{10} copias RNA/ml. de plasma, o la no reducción de la carga viral, indican que el tratamiento empleado no tiene actividad antiviral. El aumento de la carga viral durante el tratamiento, al menos 0,5 \log_{10} copias RNA/ml. de plasma, se

correlaciona con deterioro inmunológico y clínico, con una menor supervivencia y con la aparición de resistencias. Durante el tratamiento antirretroviral, la progresión de la enfermedad se correlaciona con el aumento de la carga viral, la aparición de resistencias y el fenotipo SI.

De lo comentado respecto al tratamiento antirretroviral y la carga viral, se deducen las siguientes aplicaciones para la práctica médica: 1.- La rapidez con que se produce el máximo descenso de la carga viral puede permitir una evaluación rápida del tratamiento usado. 2.- La ausencia de descenso o una disminución menor del 0,5 log₁₀ copias de RNA/ml. de plasma, indica que no hay actividad antiviral en el tratamiento planteado. 3.- Si durante el tratamiento la carga viral aumenta, más del 0,5 log₁₀ copias de RNA/ml. de plasma, indica aparición de resistencia y progresión de la enfermedad, obligando al cambio de tratamiento. 4.- Una disminución de la carga viral mayor o igual a 0,5 log₁₀ copias de RNA/ml. de plasma. se asocia a un beneficio clínico, con menor progresión de la enfermedad y mayor supervivencia. Lo ideal sería obtener una supresión de la actividad viral, o mantener la carga viral por debajo de las 5.000 copias RNA/ml. de plasma de modo sostenido. 5.- Se recomienda medir la carga viral a las 2-4 semanas de instaurar o modificar el tratamiento y si hay respuesta virológica deben efectuarse controles cada 3-6 meses.

3ª Correlación con la cifra de L.T. CD-4 y con los marcadores de estimulación inmunológica. La carga viral se correlaciona con la cifra de L.T. CD-4, los marcadores biológicos como la beta 2 microglobulina, neopterina y citocinas, y con el estadio clínico del paciente, con cifras más altas cuando la infección está más avanzada. Puede ser de gran utilidad, para determinar la evolución de los pacientes, la combinación de la carga viral con la cifra de L.T. CD-4. Se asocia a un retraso en

la progresión al SIDA y a una mayor supervivencia, la combinación de la disminución igual o superior al 75% de la carga viral, y el aumento del 10% de linfocitos T. CD-4.

La carga viral tiene unas limitaciones: 1ª. La principal limitación es la técnica y económica. 2ª. Variabilidad de los resultados que obligan a valorar solo cambios de magnitud importantes, de como mínimo 0,5 log₁₀ copias RNA/ml. de plasma. 3ª. Una determinación aislada es difícil de interpretar, por lo que se aconseja efectuar determinaciones periódicas por el mismo método de laboratorio. 4ª. Cada laboratorio debe estandarizar el proceso de las muestras a estudiar para evitar errores técnicos.

3- MARCADORES QUE INDICAN ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO POR PARTE DEL VIH-1 .

C-3-1 Beta-2 microglobulina. (B-2 M.): Es un polipéptido de bajo peso molecular , sintetizado por numerosas células , sobre todo por los linfocitos . Forma parte de la cadena ligera de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLA-1) , presente en la membrana de todas las células nucleadas (158) , incluyendo los linfocitos y células de la serie monocito-macrófago (152) . Su papel aun no está dilucidado , aunque se cree que tiene una importante misión en la función del sistema inmunitario (158) .

Los niveles en suero de esta proteína , reflejan el grado de actividad del sistema inmunitario y el recambio de los linfocitos (152) . La B-2 M. podemos encontrarla elevada en diversas patologías como en otras infecciones víricas, en procesos neoplásicos y también en la insuficiencia renal (158,159,160,161,162) . En la infección por el VIH-1, está demostrado que la concentración sérica de esta proteína se correlaciona con sus estadios evolutivos (163) , mostrando valores mayores conforme la enfermedad avanza hacia estadios finales . Este parámetro evolutivo ,

de bajo coste y accesible a la mayoría de los laboratorios (85) , ha demostrado su valor como factor predictivo independiente de progresión a SIDA (152,119,111) , sobre todo en los varones homosexuales (111,91,152). Algunos autores han advertido que en los ADVP sus resultados deben interpretarse con cautela . Hay estudios que analizan el poder predictivo de este marcador en los ADVP (85,154,164), sin encontrarle valor pronóstico . Probablemente esta limitación se deba a que en ellos , debido a las continuas sobreinfecciones que padecen en relación con el hábito tóxico, las cifras de este polipéptido resulten de difícil interpretación, no reflejando éstas, únicamente, el estado del sistema inmunitario, en relación con el efecto patógeno viral directo del VIH-1 .

Según los niveles séricos de la B-2 microglobulina, se dan las siguientes tasas de progresión a SIDA a los 3 años , según un estudio hecho en 288 varones homosexuales VIH-1(+) (10) ; así tenemos :

B-2 Microglobulina superior a 5 nanogr./ml.: Tasa de progresión a SIDA a los 3 años del 69 %.

B-2 Microglobulina entre 3'1-5 nanogr./ml.: Tasa de progresión a SIDA a los 3 años del 33% .

B-2 Microglobulina menor de 3 nanogr./ml.: Tasa de progresión a SIDA a los 3 años del 12% .

El uso combinado de los L.T. CD-4 y la B-2 M., aumenta el valor predictivo individual de cada uno de estos dos factores pronósticos (111,91,165). En los enfermos con mas de 500 L.T. CD-4/ml. , el nivel sérico de la B-2 M., usado en combinación con los L.T. CD-4 , tiene un valor pronóstico adicional sobre el número de los L.T. CD-4 . Así se demuestra que , el aumento de los niveles séricos de esta proteína, tiene capacidad predictiva de evolución a SIDA de forma más precoz que el descenso de los L.T. CD-4 (59,152,165), y que en los estadios iniciales de la enfermedad, este

aumento, identifica una subpoblación de enfermos que suelen permanecer asintomáticos , con mayor riesgo de progresión a SIDA (152) .

La tasa sérica de esta proteína, parece ser superior en los pacientes infectados por cepas de VIH-1 formadoras de sincitios (158,166) .

La B-2 M. se usa también en la monitorización de los pacientes en tratamiento antirretroviral con el AZT, DDI, DDC, etc. (158). Se interpreta como buena respuesta al tratamiento, un descenso de sus niveles , tanto en los pacientes asintomáticos como en los sintomáticos (158) .

Otros usos de la B-2 M . son :

1. Concentraciones superiores a 1'5 nanogr./ml. en gestantes , avisan de un aumento en el riesgo de transmisión materno-fetal del V.I.H.-1 .
2. Parece ser un marcador útil para monitorizar el curso de la infección por el V.I.H.-2.
3. Detección de enfermos con riesgo de desarrollar TBC (71). En ciertos estudios se detectan enfermos con TBC y niveles elevados de B-2 M.
4. Concentraciones elevadas de la B-2 M. en el LCR, en ausencia de otros procesos, es un marcador útil, que se corresponde con el desarrollo de demencia por VIH-1 (167). Hay una correlación entre esta concentración y la severidad de la demencia .
5. Niveles elevados de B-2 M. detectan enfermos con riesgo de desarrollar sind. nefrótico (168) y neoplasia de cervix (169) .

C-3-2 Neopterina (NPT): Es un metabolito del trifosfato de guanosina , producido por los monocitos y los macrófagos tras ser estimulados por el interferón gamma , que es producido a su vez por los linfocitos T activados (10) . Este parámetro ha

mostrado su utilidad como marcador de riesgo de progresión a SIDA . En los varones homosexuales , se le adjudica un poder predictivo de progresión a fases finales de la enfermedad , próximo al número absoluto de los L.T. CD-4 (152) , y similar al de la B-2 M. (89,152). En los ADVP , se informa de una capacidad predictora de progresión a SIDA menor que el número de L.T.CD-4 (152,164,170) , pero independiente de este marcador (152) . En ambos grupos de riesgo , el uso combinado de ambos marcadores, aumenta la capacidad predictora individual de cada uno de ellos (91,152,170). El valor pronóstico de la NPT se demuestra , incluso, con valores de L.T. CD-4 dentro de la normalidad , por lo que puede ser un marcador precoz de evolución de la infección VIH-1 (91,152).

Debe tenerse en cuenta que procesos infecciosos agudos y neoplasias , producen un aumento de los niveles séricos de NPT (137) , y que en los ADVP que son VIH-1 (-) se han detectado niveles elevados de este marcador, probablemente en relación con las infecciones repetitivas que estos enfermos presentan. Esto ha cuestionado la capacidad de la NPT para actuar como factor pronóstico en este grupo de riesgo (158,171,172) .

En los enfermos VIH-1(+) se detectan incrementos de esta sustancia en el curso de IO, por lo que la interpretación de sus valores séricos, debe realizarse con cautela cuando se use como factor pronóstico (158,173).

C-3-3 Adenosina Desaminasa (ADA): Esta enzima citoplasmática , descrita por vez primera por Kaplan y col. en 1.952 (174,175) , es esencial en el metabolismo de las purinas (176). Se han identificado 2 tipos de ADA : El ADA sérica , que está presente en los hematies, los linfocitos, el hígado y el bazo; y el ADA histica, presente en todos los tejidos del organismo(176) . Tiene un papel primordial en el

funcionamiento de la inmunidad celular (176) , con una mayor actividad sobre los linfocitos T que sobre los B (177) , siendo básica en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T y del sistema monocito-macrófago (176). Su déficit congénito motiva el síndrome de inmunodeficiencia grave combinada , que cursa con ausencia de linfocitos T e hipogammaglobulinemia .

Los niveles de ADA sérica aumentan durante la proliferación de los linfocitos y de los monocitos-macrófagos (176,177). Pueden observarse niveles séricos elevados de ADA en la fase aguda de algunas infecciones intracelulares como son la TBC (178,179) , la brucelosis (176) , la fiebre tifoidea (174,180) y la fiebre botonosa mediterránea (181,185) . La sarcoidosis (183) , los ADVP (184) , la hepatitis aguda vírica y la cirrosis hepática (181,185) son otras situaciones en las que se producen elevaciones del ADA sérico .

Diversos estudios han investigado el comportamiento del ADA sérico en la infección VIH-1 llegándose a las siguientes conclusiones :

1- La actividad sérica del ADA en los pacientes VIH-1(+), aumenta paralelamente al grado de inmunodeficiencia que presentan (174). Se constata un aumento significativo del ADA sérico en los pacientes que progresan a SIDA (119) . A su vez los enfermos con SIDA tienen niveles mas elevados de ADA en suero que los VIH-1 (+) asintomáticos (231) .

2- En los pacientes VIH-1(+), hay una disminución en la actividad de ADA intralinfocitario , que se hace mas pronunciada cuando desarrollan el SIDA (237,186). Siendo así , cabría esperar una progresiva disminución de los niveles séricos del ADA, junto con la progresión de la enfermedad, que no se produce. Los aumentos progresivos de estos niveles, se explican por la citolisis producida por la replicación vírica al avanzar la enfermedad , con la consiguiente liberación del ADA

intracitoplasmático al suero. Este aumento es expresión, pues, de la lisis celular (174).

3- Se constata una correlación entre los niveles séricos de ADA y los de la B-2 M. (174), aumentando los valores paralelamente, lo que demuestra, probablemente, que el valor como marcador evolutivo de ambos parámetros es muy similar .

4- Se comprueba que la mejoría inmunológica producida por el tratamiento antirretroviral con AZT , se acompaña de un descenso en la actividad del ADA sérica. Esto permite demostrar la utilidad que la determinación de esta enzima, puede tener como marcador de la respuesta al tratamiento con AZT (181) .

C-3-4 Linfocitos T CD-8 (L.T. CD-8) : Este linfocito T maduro , es una célula citotóxica, con acción específica de antígeno y restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC de clase I) . No deben confundirse con las células citotóxicas naturales o "natural killers", que son células citotóxicas que, al carecer de receptores de superficie, ejercen su acción lesiva sin ser específica de antígeno (4) . Los L.T. CD-8 desempeñan un papel decisivo para eliminar células extrañas e infectadas por virus (187) .

En los enfermos hemofílicos , se ha comprobado que el aumento en el número absoluto de los L.T. CD-8 , predice precozmente el descenso de los L.T.CD-4, y la consiguiente progresión de la enfermedad hacia sus fases finales (48,90,152,188,189,190). Este aumento , es más evidente en los estadios iniciales de aquella. En los estadios avanzados, el descenso en el número de L.T. CD-8, es debido a la marcada linfopenia que se produce , pues porcentualmente , los L.T. CD-8 están elevados (90) .

Hay un estudio que encuentra diferencias en la supervivencia de enfermos con menos de 50 L.T. CD-4 , según su número de L.T. CD-8 sea superior o inferior a 415

cel./ml. , siendo mejor la supervivencia en los pacientes con más de 415 L.T. CD-8 (191) .

C-3-5 Inmunoglobulinas (Igs.): Se han descrito varias alteraciones en la inmunidad humoral ligadas a la infección por el VIH-1, como son (189,192) :

- Proliferación espontánea de células B .
- Imposibilidad de las células B de responder a los estímulos de las células T , para la producción de Ac. específicos .
- Aumento de los inmunocomplejos circulantes .
- Producción policlonal inespecífica de inmunoglobulinas .

Se ha demostrado "in vitro", que el número de linfocitos B secretores de Igs. es , por lo menos , 10 veces superior en pacientes con SIDA , que en los no infectados (193). Se sugiere que diferentes linfocinas u otros mediadores de los linfocitos T, podrían exacerbar la función de las células B en líneas celulares infectadas por el VIH-1(189,194) .

Para valorar la posibilidad de que las Igs. principales, como son la Ig.G, la Ig.A y la Ig.M, tengan un papel como marcadores evolutivos en la infección por el VIH-1, debemos antes describir cual es el comportamiento de estas Igs. en los ADVP, independientemente de que sean o no portadores de la infección por el VIH-1.

Los ADVP presentan diversidad de trastornos en el funcionamiento de la inmunidad humoral , siendo las variaciones en las concentraciones de las Igs. séricas , la alteración más frecuente , pues la hipergammaglobulinemia es un hecho frecuente en ellos (195). Su origen se señala en una reacción inmune específica a la heroína o a sus agentes contaminantes , o bien a un estímulo inespecífico del sistema linfoide (196,197,198). En un estudio llevado a cabo en nuestro país, se ha detectado en los

ADVP , una hipergammaglobulinemia Ig.G en el 62% de los pacientes, una hipergammaglobulinemia Ig M. en el 79%, mientras que la Ig.A solo se detecta elevada en el 10% de los mismos . Es decir , en los ADVP se detecta un aumento de la Ig.M y de la Ig.G respecto del grupo control (195).

La hipergammaglobulinemia Ig.M es frecuente en los ADVP, en relación con el uso de la vía parenteral para la administración del tóxico y con el estímulo inespecífico del sistema inmunológico por los adulterantes o los aditivos añadidos a la heroína, no teniendo relación con ninguna complicación infecciosa. Los niveles de Ig.M se reducen considerablemente en los drogadictos que abandonan el uso activo del tóxico. No se detectan elevaciones de la Ig.M, en heroínómanos que no usan la vía parenteral (197,198). Se cita que la frecuencia con que se detecta la hipergammaglobulinemia Ig. M está en relación con la ciudad donde se determina (197) , debido a los adulterantes que predominan en las zonas . El poseer o no marcadores para el VHB , no influye en el aumento de los niveles de la Ig. M (198) . Se describen elevaciones de la Ig. M en infecciones por CMV (199) y en la TBC (200) . Cerveró y col., describen el aumento de la Ig. M como hallazgo (99) , en los pacientes con situación clínica e inmunológica avanzada, con SIDA y en los fallecidos por esta enfermedad , sin comentar si posee o no capacidad predictiva .

La hipergammaglobulinemia Ig. G es conocida desde hace años en los ADVP. Se describe su mayor frecuencia en los ADVP con algún marcador positivo para el VHB (198) , no influyendo el hecho de tener o no enfermedad hepática . No se detecta en los drogadictos no usuarios de la vía parenteral (198), no guarda relación con la ciudad donde se determina (197) , y aumenta en los ADVP en programa de metadona (201) . La hipergammaglobulinemia encontrada en los ADVP no guarda relación con la persistencia o abandono de la drogadicción, ni con la sintomatología clínica que presentan, pero si con la presencia de Ac. frente al VIH-1 , pues ha sido

más frecuente e intensa en los ADVP VIH-1 (+) , que en aquellos VIH-1(-) (195,202). Así pues en los ADVP, la hipergammaglobulinemia Ig. G parece guardar relación con la propia toxicomanía , pero puede verse aumentada por el efecto que el VIH-1 ejerce sobre el organismo (203,195).

Niveles elevados de Ig. G se detectan mas en homosexuales (204) y hemofílicos (205,206) VIH-1(+) que en los VIH-1(-) , lo que refuerza el argumento de que esta hipergammaglobulinemia está estimulada por la infección por el VIH-1 .

La hipergammaglobulinemia Ig. A: En los diferentes estudios llevados a cabo, no se detecta este dato en los ADVP, en valores medios (111,195,198,201,207). Solo en el 10% de los ADVP, Aguilar y col. encuentran elevación de la Ig. A , que no guarda relación con la actividad en el hábito tóxico, con la sintomatología clínica presente, y con la presencia o ausencia de Ac. frente al VIH-1. Muga y col., encuentran un aumento de la Ig. A en solo el 8% de los ADVP seronegativos, relacionando este aumento con un estímulo inespecífico del sistema inmune por la heroína, sus adulterantes y por la presencia de infecciones concomitantes (189). También encuentran , que las concentraciones de Ig. A tienden a disminuir en los ADVP VIH-1(-) (189) y a aumentar en los ADVP VIH-1(+), mostrándose incrementos significativos de la Ig. A , según avanza la infección por este retrovirus . Se informa de una alta especificidad de esta Ig. como predictor de fase avanzada de la infección VIH-1, del 88% . La elevada concentración sérica de la Ig. A en los pacientes VIH-1 (+) en fase avanzada , puede explicarse en relación al propio VIH-1. Estudios recientes, con un tiempo de seguimiento alto (152,188), llevados a cabo en diferentes grupos de riesgo, dan al incremento de la Ig. A sérica, un importante valor pronóstico de progresión de la enfermedad, independiente del nº de L.T.CD-4 (44,52,85,91,99,152,188,208) .

A modo de resumen , podemos decir que los ADVP presentan un aumento de las concentraciones séricas de las Igs. a expensas sobre todo de la Ig. G y de la Ig. M .La Ig. G posiblemente en estrecha relación con la presencia de Ac. frente al VIH-1 , y la Ig.M en relación , sobre todo , con la persistencia en la drogadicción parenteral (195) .

C-3-6 Respuesta a la fitohemaglutinina: Una de las principales funciones de los linfocitos T, es la de reconocer y proliferar frente a Ag. extraños. Esta capacidad de reconocimiento y proliferación, junto con la de agrupar otras células del sistema inmunitario, conforma la identidad principal y básica de la respuesta inmune específica . En los pacientes con SIDA, se ha comprobado que esta función inmunitaria primordial, está disminuida , al estimular a los linfocitos con un mitógeno inespecífico como es la fitohemaglutinina , que se usa para estudiar la capacidad de reconocimiento y proliferación de estas células (90). Este defecto probablemente es debido a la presencia de factores supresores, celulares y humorales, en la sangre de los pacientes con SIDA (90,209), ya que las poblaciones de linfocitos CD-4 y CD-8 de estos enfermos proliferan normalmente frente a mitógenos cuando son estimulados por separado, y no lo hacen si son estimulados conjuntamente (90). Esta función, está conservada en las fases iniciales de la enfermedad por el VIH-1.

C-3-7 Receptor de Interleucina 2 (IL-2): Esta citocina es un potente factor de crecimiento de todas las poblaciones activadas de linfocitos , y está producida únicamente por algunos tipos de linfocitos T (4). La observación del fenómeno citado en el párrafo previo, sugirió la presencia de anomalías en la producción de IL-2, en la expresión de los receptores celulares de la superficie linfocitaria para la IL-2, o en

ambos. Con el avance de la enfermedad, y en los estadios finales, disminuye la expresión de los receptores de la superficie celular para la IL-2 .

La disminución progresiva de la expresión de receptores para la IL-2 frente a mitógenos , con conservación de la respuesta frente a la IL-2, indica que el déficit inmunitario fundamental que produce la infección por el VIH-1 es una alteración de la capacidad de reconocimiento y activación de los linfocitos T, mientras que la capacidad de respuesta de los mismos está bastante conservada durante la enfermedad (90,208) .

C-3-8 Descenso del interferón gamma: Esta sustancia es una linfocina producida por las células T en respuesta a estímulos antigénicos (90) . Interviene como molécula efectora en una gran variedad de reacciones de la respuesta inmune, posee capacidad antivírica y antitumoral e induce a los macrófagos a ejercer una actividad antimicrobiana contra patógenos intra y extracelulares.

Está demostrado que su producción disminuye progresivamente en los pacientes VIH-1(+), conforme avanza la enfermedad, siendo uno de los parámetros asociados a una rápida progresión a SIDA (90,210) .

En el momento actual , en los controles periódicos a que se someten los pacientes VIH-1 , el principal dato que guía al clínico en el manejo pronóstico y terapéutico de estos enfermos es el número absoluto de L.T. CD-4 . La explotación de los otros factores pronósticos, de obtención más fácil y económica, puede resultar útil si se demuestra que son capaces , bien de un modo aislado o en combinación , de suplir a los L.T. CD-4 en las importantes aplicaciones que estos tienen. Este objetivo , se vería ampliamente cumplido si se detectaran aquellos marcadores pronósticos

capaces de complementar o aumentar, sin suplirlos, la capacidad predictiva de los L.T. CD-4 .

4º- MARCADORES BIOLÓGICOS DE ELABORACIÓN RECIENTE

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos de laboratorio con el objetivo de conocer mejor el VIH-1. Estas nuevas técnicas tienen su principal aplicación clínica práctica en delimitar mejor la historia natural del VIH-1 , y en la vigilancia de la respuesta viral a los diferentes tratamientos . Estas técnicas incluyen (147,157) :

1. Aislamiento y cuantificación del VIH en cultivo.
2. Determinación de la capacidad formadora de sincitios.
3. Determinación de resistencias.
4. Detección de mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa del virus.

Veamos los puntos mas importantes de cada una de ellas :

1. Aislamiento y cuantificación del VIH-1 en cultivo: El VIH-1 puede aislarse en cultivo a partir de los leucocitos de sangre periférica, del plasma, de las secreciones genitales y respiratorias, de la leche materna, del LCR y de los tejidos.

El cultivo de leucocitos de sangre periférica es positivo en el 98% de los pacientes VIH-1(+) asintomáticos, y en el 100% de los pacientes con SIDA (157,211). Por tanto su uso clínico es limitado, aunque puede ser de utilidad en el diagnóstico la infección en recién nacidos y en pacientes infectados seronegativos o con serologia indeterminada .

Los cultivos de plasma son positivos en el 25% de enfermos asintomáticos y en el 82% de los enfermos con SIDA . Un resultado positivo tiene valor pronóstico , pues

indica la presencia de mayor carga viral , circunstancia que va asociada a un descenso en la cifra de los L.T. CD-4 y a una más rápida progresión clínica de la enfermedad (212) .

El cultivo viral puede servir para la obtención de cepas clínicas del VIH-1 que posteriormente se usarán para estudios de patogenicidad , de la historia natural de la infección , y de resistencias . Esta técnica no es útil para la determinación de la cantidad de virus , o carga viral , existente en los leucocitos de sangre periférica o en plasma , pues es un procedimiento caro, tedioso y poco práctico , comparado con los métodos moleculares disponibles actualmente para medir la carga viral (157).

La determinación de resistencias al tratamiento antirretroviral mediante el cultivo viral, puede determinarse por dos métodos, el fenotípico que determina la concentración del antiviral que inhibe al VIH-1, y el genotípico que por PCR determina las mutaciones genéticas que se asocian a resistencias a los antirretrovirales (147). La aparición de resistencias se asocia a un aumento de la carga viral, a una más rápida progresión clínica y a una menor supervivencia . Las resistencias aparecen mas precozmente en la monoterapia , aunque el tratamiento combinado no evita su desarrollo. También se presentan antes cuando la inmunosupresión es más grave , con menos de 200 L.T. CD-4 .

2. Determinación de la capacidad formadora de sincitios (147,157): Con el estudio fenotípico del VIH-1, ha demostrado que la infección por cepas de VIH capaces de formar sincitios (cepas SI) en líneas linfocitarias T, se asocia con un peor pronóstico, observándose un aumento en la carga viral, un descenso más pronunciado en la cifra de los L.T.CD-4 y una más rápida evolución a estadios avanzados de la infección con una mayor mortalidad(51). Estas cepas SI , frente a las cepas no

formadoras de sincitios (cepas NSI) , inducen fusión celular con formación de células gigantes (sincitios) en la línea linfocitaria MT-2. Su aparición no es prevenida por el tratamiento antirretroviral .

Hay estudios que demuestran que en los pacientes infectados con cepas NSI, en su evolución pueden o no evolucionar a cepa SI , mientras que los pacientes con cepas SI persisten en este fenotipo .

3. Determinación de resistencias: Para el estudio de las resistencias a fármacos antirretrovirales, por parte del VIH-1, hay 2 métodos de laboratorio que son los métodos genotípicos y los métodos fenotípicos. Los fenotípicos , definen si una cepa del VIH-1 es sensible o resistente a un fármaco en función de la concentración del mismo necesaria para inhibir la multiplicación del virus en cultivo, es decir, en función de la concentración inhibitoria o IC₅₀. Los métodos genotípicos , analizan los cambios en el genoma del VIH-1 asociados al desarrollo de resistencias. Las técnicas de PCR y de secuenciación en muestras de plasma y leucocitos de sangre periférica , han permitido definir mutaciones específicas en el gen "pol" del VIH-1 que se asocia con el desarrollo de resistencias al AZT y a otros fármacos. La aparición de cepas resistentes va asociada a estadios avanzados de la enfermedad, a cifras bajas de L.T. CD-4 y a un aumento de la carga viral (213,214). En niños, el desarrollo de resistencias también va asociado a un peor pronóstico (215).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Las características epidemiológicas, clínicas y biológicas en la infección por el VIH-1 tienen influencia sobre la supervivencia de los pacientes y pueden ser usados como factores pronósticos, de forma aislada o combinados.

OBJETIVOS**A.- FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:**

Determinar si los siguientes factores epidemiológicos influyen en la supervivencia de los pacientes con infección VIH-1, detectados durante el primer control:

- 1). Grupo de riesgo.
- 2). Edad.
- 3). Sexo.

B.- FACTORES BIOLÓGICOS:

Determinar si los siguientes factores biológicos influyen en la supervivencia de los pacientes con infección VIH-1, detectados durante el primer control:

- 1). Hemoglobina.
- 2). Leucocitos.
- 3). Linfocitos.
- 4). VSG.
- 5). Neutrófilos.
- 6). Plaquetas.
- 7). Linfocitos T CD-4.

- 8). Linfocitos T CD-8.
- 9). Colesterol.
- 10). Triglicéridos.
- 11). ADA sérico.
- 12). B-2 microglobulina.
- 13). Albúmina.
- 14). Inmunoglobulina A (Ig.A).
- 15). Inmunoglobulina M (Ig.M).
- 16). Inmunoglobulina G (Ig.G).

C.- FACTORES CLÍNICOS:

Conocer la influencia que tienen en la supervivencia, y la supervivencia media esperada a partir del diagnóstico, según presenten ciertas complicaciones infecciosas o no, y oportunistas o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

1º- POBLACIÓN A ESTUDIO:

Para analizar la hipótesis de trabajo, se ha realizado un estudio observacional de tipo prospectivo sobre una cohorte de 452 pacientes con serología VIH-1 positiva que, por motivos de residencia, tenían como centro sanitario de referencia el "HOSPITAL UNIVERSITARIO ARNAU DE VILANOVA DE LLEIDA" y que, de modo voluntario, han llevado los controles periódicos de su enfermedad en las Consultas Externas que el Servicio de Medicina Interna de dicho centro ha dispuesto para este fin. Estas Consultas Externas, se crearon en 1.991 con el objetivo de atender en exclusividad a los pacientes infectados por el VIH, dada la creciente demanda que se ha producido en los últimos años para la atención de estos enfermos. En estas Consultas, estos pacientes pasan periódicamente las revisiones rutinarias, necesarias para llevar un control evolutivo de la enfermedad, en cada uno de ellos. Además, son atendidos siempre que lo piden, y cuando presentan complicaciones médicas inesperadas, dentro del horario laboral. También reciben los fármacos antirretrovirales o los tratamientos médicos precisos, preventivos de las graves enfermedades infecciosas que, por su situación inmunitaria necesitan y que no pueden ser administrados en el domicilio, siguiendo siempre las indicaciones y recomendaciones que para estos fines son dadas por las autoridades sanitarias competentes y que han sido unánimemente aceptadas.

Los pacientes tienen su procedencia bien desde otros centros sanitarios, donde han sido ya diagnosticados de esta infección y que por motivos de cambios en la residencia, cambian de centro hospitalario, o bien tras ser detectada la infección VIH-1 a raíz de una complicación, infecciosa o no, que precisó control médico, ya sea desde urgencias o desde cualquier Servicio del Hospital, o bien son individuos pertenecientes a uno de los tres grupos de riesgo principales, y que voluntariamente o a través del médico de cabecera, acuden para conocer su condición de infectado o

no por el VIH-1. En total han entrado en este estudio 452 enfermos, de los cuales 321 son varones (71%) y 131 son mujeres (29%).

2º- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN:

A todos los pacientes incluidos en este estudio, se les ha diagnosticado la infección VIH-1 mediante dos pruebas o métodos: el método ELISA, que es la prueba inicial, y la prueba confirmatoria, mediante el método Western blot.

3º- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

En este estudio, se han incluido los pacientes con serología positiva para el VIH-1, confirmada con los métodos de laboratorio citados, que han llevado un seguimiento de su infección en las Consultas Externas del Servicio de MEDICINA INTERNA, durante un periodo de tiempo superior a 3 meses. En una primera visita se ha realizado la recogida de datos epidemiológicos y clínicos de interés para el trabajo de investigación ha desarrollar, y un primer control analítico, realizado en ausencia de complicación infecciosa reciente o presente en dicho momento, que pudiera alterar los resultados de dicho análisis. Con esto se ha intentado que los resultados de las pruebas analíticas se obtuvieran en condiciones basales, reflejando de este modo únicamente la acción del VIH.

Se han excluido del estudio, aquellos enfermos con infección VIH-1 que han sido atendidos únicamente en situaciones puntuales, como al presentar complicaciones médicas en relación o no con la infección, o bien que han carecido de un control analítico de sangre en las condiciones basales requeridas, de ausencia de complicaciones infecciosas. En definitiva, se han excluido aquellos pacientes que no han seguido un control médico regular de su enfermedad.



4º- PERIODO DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO:

El estudio se inició en Septiembre de 1.991, con la revisión de las historias clínicas de los pacientes con infección VIH-1 controlados en las consultas externas de M.I., desde mediados de 1.990. Se comenzó, de modo retrospectivo, recogiendo los datos de interés, válidos para el estudio, de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. A partir de Septiembre de 1.991, la recogida de datos se ha llevado a cabo de modo prospectivo.

Se han incluido en el estudio a los pacientes controlados hasta Noviembre de 1.995, dándose en esta fecha por concluida la labor de recogida de nuevos datos y de nuevos enfermos. Se han incluido a los pacientes VIH-1 positivos controlados durante este periodo de tiempo que cumplían los requisitos de inclusión en el estudio. A todos los pacientes se les ha intentado controlar el mayor periodo de tiempo de seguimiento posible, tomando como referencia del último control el que se tiene constancia de su situación vital, ya sea vivo o fallecido, mediante la revisión de las Historias Clínicas de los mismos.

La última actualización de la supervivencia de todos los enfermos incluidos en el estudio se realizó en abril de 1996, mediante la revisión de las historias clínicas, tomando esta fecha como límite en el seguimiento de los enfermos.

5º- PRIMERA VISITA MÉDICA:

En la primera visita, se procedía a rellenar una Ficha, confeccionada a propósito de este trabajo, en la que se hacen constar:

- Los Datos de Filiación del paciente, como son:
 - Nombre.
 - Sexo.

- Lugar y fecha de nacimiento.
 - Lugar de residencia habitual.
 - Práctica de riesgo para el contagio de la infección VIH-1.
 - Fecha y edad en la que se detectó serología VIH-1 positiva.
 - Fecha y edad de la primera visita en nuestras consultas.
- Los datos clínicos de interés en los Antecedentes Personales, como son:
- Presencia de enfermedades previas, sin que tengan necesariamente relación con la condición de portador del VIH-1.
 - Presencia previa de enfermedades que estén relacionadas con la condición de infectado por el VIH-1, haciendo especial hincapié en las siguientes entidades:
 - Linfadenopatía generalizada persistente.
 - Muguet.
 - Dermatitis seborreica facial.
 - Herpes zoster.
 - Presencia de síntomas constitucionales como son: Astenia crónica, pérdida de peso superior al 10% de su peso habitual, fiebre y diarrea crónica.
 - Neumonía bacteriana.
 - Tuberculosis pulmonar.
 - Tuberculosis extrapulmonar.
 - Retinitis por citomegalovirus.
 - Sarcoma de Kaposi.
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 - Toxoplasmosis cerebral.
 - Neumonía por *Pneumocystis Carinii*.

De todas estas entidades se hizo constar la fecha en que ocurrieron.

- Toma previa de fármacos antirretrovirales y de medicamentos usados en la quimioprevención de las principales infecciones oportunistas, siguiendo las recomendaciones aceptadas unánimemente al respecto. Así se constató la toma de los siguientes productos:

- AZT.
- Trimetropin-sulfametoxazol.
- Fansidar.
- Isoniacida.
- Vacuna neumocócica.

De la toma de estos productos se constató la fecha de su inicio y el cumplimiento en su seguimiento. Respecto a la toma de AZT, y de los fármacos usados en la prevención de las principales infecciones oportunistas, se consideró como cumplimentada, si el periodo de tiempo en que se recibió fué superior a los 6 meses, de modo ininterrumpido.

Una vez completada la recogida de los Antecedentes Personales descritos, se pasaba a la Enfermedad Actual, en donde se constataba la presencia o ausencia de complicaciones médicas mediante el interrogatorio. Como he comentado antes, es importante el descartar la presencia de complicaciones agudas en el momento actual, o sufridas recientemente, para que el control analítico se realice en las condiciones basales necesarias de ausencia de enfermedad aguda sobreañadida a la del VIH-1, de este modo los datos analíticos reflejan fidedignamente la influencia que sobre los mismos tiene únicamente la infección por el VIH-1.

Tras la recogida de estos datos clínicos, se procedía a la Exploración Física sistemática del paciente. Así, se anotaban:

- Peso corporal.

- Presencia de adenopatías significativas, superiores a 1 cm. de diámetro, en los territorios ganglionares cutáneos accesibles a la palpación, como son el cervical, el supraclavicular y el axilar, todos de modo bilateral, sin tener en cuenta el territorio inguinal.
- Inspección de la cavidad oral, de sus mucosas, descartando o confirmando la presencia de lesiones significativas de muguet o de sarcoma de Kaposi.
- Inspección de la piel, buscando, sobre todo, lesiones compatibles con el diagnóstico de dermatitis seborreica facial, de sarcoma de Kaposi y lesiones por herpes zoster.
- Tórax y abdomen: Con la exploración respiratoria, cardíaca y abdominal habitual.

Tras esta evaluación física inicial, se pasaba a la petición de las Pruebas Complementarias protocolizadas en la primera visita , que son:

- Radiografía de Tórax: Postero-anterior y lateral
- Hemograma: Para estudio y cuantificación de las tres series celulares de médula ósea: hematíes, leucocitos y plaquetas. Recuento de células y fórmula leucocitaria. Velocidad de sedimentación globular.
- Bioquímica sanguínea: Con urea, creatinina, glucosa, Ac. úrico, colesterol, triglicéridos, proteínas totales con proteinograma, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, G-GT, bilirrubina total y directa, calcio, sodio y potasio.
- Dosificación de inmunoglobulinas A, G y M.
- Determinación de la Beta 2 microglobulina.
- Determinación de la Adenosina Desaminasa Sérica.
- Linfocitos totales, con población de linfocitos T CD-4 y CD-8, en número absoluto y en porcentaje.
- Serología VIH-1 y 2.

- Serología de hepatitis B y C.
- Serología para el toxoplasma, lúes, citomegalovirus, herpes virus simple 1 y 2 y mononucleosis infecciosa.
- Prueba del Mantoux y del Multitest.

6º- SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ANALÍTICO:

Tras la petición de estas pruebas complementarias, se citaba al paciente para una segunda visita, en un periodo de tiempo no superior a los 3-4 meses, o menos según la situación del mismo, siempre que no hubiera necesidad de un control más inmediato.

En la segunda visita, la anamnesis y la exploración física se desarrollaban de un modo semejante a la de la primera visita. Se interrogaba de nuevo al enfermo, en busca de los eventos clínicos de interés. Así mismo, se repetía la exploración física, anotando los datos relevantes para el estudio.

Tras cumplimentar la sistemática clínica protocolizada se pasaba a revisar los datos analíticos pedidos en la primera visita, anotando en la Ficha de recogida de datos, elaborada con este fin, aquellos datos necesarios para desarrollar el trabajo de investigación sobre los Factores Pronósticos o Marcadores Evolutivos. Tras esto, y a la vista de los resultados, el paciente quedaba encuadrado dentro uno de las tres fases, según el número absoluto de linfocitos T CD-4 que tuviera:

Fase 1: Cuando el número de linfocitos T CD-4 es igual o superior a 500 cel./m.

Fase 2: Si el número de linfocitos T CD-4 está comprendido entre 200 y 499 cel./ml.

Fase 3: Cuando el número de linfocitos T CD-4 es igual o inferior a 199 cel./ml.

Según su población de linfocitos T CD-4, se iniciaban los tratamientos antirretrovirales precisos, y la quimioprevención de las principales infecciones

oportunistas. Así, si el número absoluto era de estas células era inferior a las 500 cel./ml., se iniciaba el tratamiento con AZT, y si era inferior a los 200/ml., se planteaba el tratamiento para la prevención de la neumonía por *P. carinii* y para la toxoplasmosis cerebral, teniendo como 1ª elección trimetropin-sulfametoxazol, y como 2ª opción Fansidar^R, administrando uno u otro según tolerancia.

Las revisiones posteriores se plantearon cada 3-6 meses, según necesidad del enfermo, y en cada visita se desarrollaba el mismo cuestionario, buscando los eventos clínicos de interés descritos en la primera visita, con una anamnesis completa. Así mismo, se realizaba la exploración física rutinaria, con el mismo planteamiento que la inicial. Se piden las pruebas complementarias básicas siguientes, siguiendo un protocolo preestablecido, donde van incluidos los datos biológicos necesarios para hacer el trabajo sobre los factores pronósticos biológicos:

- Hemograma: Hemoglobina, leucocitos con recuento y fórmula, plaquetas y VSG.
- Bioquímica sanguínea: Glucosa, colesterol, triglicéridos, albúmina. Control hepático, control de función renal e ionograma.
- Linfocitos totales con subpoblaciones linfocitarias: linfocitos T CD-4 y T CD-8, en número absoluto y en porcentaje.
- Beta-2 microglobulina.
- Adenosina desaminasa sérica.
- Dosificación de inmunoglobulinas Ig. A, Ig. G, Ig. M.

Las siguientes visitas rutinarias, de control evolutivo, se planteaban con el mismo esquema; siguiendo la misma anamnesis, exploración física y pruebas complementarias, anotando los mismos datos clínicos y analíticos necesarios para hacer el estudio, cada 3-6 meses.

7º.- MÉTODOS DE LABORATORIO. VALORES DE REFERENCIA.

- Hemograma: Se ha realizado por el método H-3, Technicon-Bayer. De esta analítica se han recogido los siguientes parámetros:
- Hemoglobina, con valor normal para el hombre superior a 12.5 gr./dl., y para la mujer, superior a 12 gr./dl.
- Leucocitos, interpretando como valor normal una cifra igual o superior a 4.000 cel./ml.
- Neutrófilos, considerándose neutropenia cuando esta cifra es inferior a 1.500 cel./ml.
- Linfocitos totales, considerando como cifra normal, aquellas superiores a 1.000 cel./ml.
- Plaquetas, siendo normales cuando son de más de 150.000 cel./ml.
- VSG, que se ha calculado por el método de Sedy System (Becton-Dickinson). Se considera alta cuando es de más de 30 mm. en la primera hora.
- Bioquímica sanguínea. Se han determinado y recogido para su posterior análisis los siguientes parámetros:
- Colesterol: Se obtiene mediante el método CHOD-PAP. Test enzimático colorimétrico de Boehringer Mannheim. Se toman como valores normales los comprendidos entre 150-250 mgr./dl.
- Triglicéridos: Obtenidos mediante el método de GPO-PAP. Test enzimático colorimétrico de Boehringer Mannheim. Son valores normales los comprendidos entre 50-200 mgr./dl.
- Albúmina: Obtenida mediante nefelometría de Behring. Se consideran valores normales los superiores a 3.5 gr./l.

- Dosificación de inmunoglobulinas A, G y M. Se han obtenido mediante nefelometría de Behring. Los valores normales son: Ig.A entre 90-450 mgr./dl.; Ig.G entre 850-1800 mgr./dl.; Ig.M entre 60-250 mgr./dl.
- Determinación de la Beta 2 microglobulina. Se ha determinado por el método MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay de Abbott Laboratories). Son valores normales los comprendidos entre 0.2-1.5 nanogr./ml.
- Medición de la Adenosina Desaminasa Sérica. Se determina por el test UV cinético con NADH como sustrato de Boehringer Mannheim. Se consideran valores normales los comprendidos entre 6.8 y 18.2 U./l.
- Linfocitos totales, con determinación de las poblaciones de los linfocitos T CD-4 y CD-8, mediante citometría de flujo. Los valores normales de estas células son: Linfocitos T CD-4: 890-1431 cel./ml.; linfocitos T CD-8: 343-611 cel./ml.
- La serología de la hepatitis B y C se han determinado por la técnica de ELISA.

8º- VARIABLES ANALIZADAS:

Para cumplir los objetivos iniciales de este estudio, se han dividido a las variables a estudiar, en tres grupos:

1º- Variables epidemiológicas:

- Sexo:

- Hombre.
- Mujer.

- Edad:

- Inferior a 35 años.
- Igual o superior a 35 años.

- Practica de riesgo:

- Adicto a drogas por vía parenteral.
- Heterosexual.
- Homosexual.
- Receptor de sangre o derivados.

2º - Variables clínicas.

Los criterios diagnósticos son:

- Linfadenopatía generalizada persistente: Definida como la presencia de dos o más localizaciones extrainguinales de linfadenopatías, durante un mínimo de 3-6 meses, sin encontrar causa que las justifique.
- Candidiasis oral: Definida como la aparición de placas blanquecinas sobre la mucosa oral, labial, lingual, o palatina. Es la forma pseudomembranosa o muguet.
- Dermatitis seborreica: Definida como la aparición de placas pruriginosas, eritematosas y descamativas, que afectan a los surcos nasogenianos y a la zona interiliar.
- Síndrome constitucional : Formado por astenia crónica, pérdida del 10% del peso corporal, fiebre persistente y diarrea crónica. La presencia de alguno de estos

síntomas, sin una causa concreta que los justifique, se ha considerado diagnóstico de este síndrome.

- Herpes zoster: Definido como la aparición de vesículas y/o ampollas dolorosas, que siguen el trayecto de uno o más dermatomas.
- TBC pulmonar: Infiltrado pulmonar junto con el aislamiento del bacilo ácido-alcohol resistente en la tinción de la muestra de esputo.
- TBC diseminada: Se ha considerado su diagnóstico cuando se han aislado al bacilo tuberculoso fuera de la localización pulmonar, en un paciente con sintomatología.
- Neumonía comunitaria: Se diagnostica ante la presencia de fiebre, clínica respiratoria compatible, junto con condensación pulmonar radiológica y buena respuesta al tratamiento antibiótico habitual.
- Neumonía bacteriana de repetición: Se considera cuando se produce el segundo episodio de neumonía bacteriana extrahospitalaria.
- Neumonía por *P. carinii*: Se considera su diagnóstico ante todo paciente con una población linfocitaria en torno o menor de 200 linfocitos T CD-4./ml., que presente sintomatología respiratoria, junto con hipoxemia y en la Rx. de tórax presente un infiltrado intersticial bilateral, con posterior confirmación microbiológica por la identificación del germen en las muestras clínicas. Ante la ausencia de esta

confirmación microbiológica, una respuesta correcta al tratamiento antibiótico planteado, se considera como criterio diagnóstico de esta neumopatía infecciosa.

- **Toxoplasmosis cerebral:** Se ha considerado su diagnóstico ante un enfermo con una situación inmunitaria deprimida, alrededor o por debajo de 200 linfocitos T CD-4/ml., que presenta sintomatología neurológica de afectación central, y en la TAC craneal aparecen varias lesiones cerebrales con captación de contraste en forma de anillo, con edema y efecto masa.
- **Retinitis por citomegalovirus:** su diagnóstico se basa en la presencia de disfunción visual en un paciente con una severa inmunodeficiencia, en el que el oftalmólogo diagnostica la retinitis compatible tras realizar el examen ocular.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se ha llegado a su diagnóstico cuando en un paciente con una situación inmunitaria muy comprometida, con niveles de linfocitos T CD-4 inferiores a 200 cel./ml., han aparecido uno o varios déficits neurológicos focales, y en la TAC craneal se han visualizado lesiones hipodensas en la sustancia blanca sin efecto masa, que no captan contraste.

Todas estas son variables cualitativas, y hemos dividido a los pacientes para realizar el análisis estadístico correspondiente, en cada una de ellas, en dos grupos según presenten o no la complicación infecciosa correspondiente.

3º- Variables analíticas:

Las hemos dividido en los siguientes grupos:

1). Hemoglobina, distribuida en:

- Hemoglobina normal, con valores normales para los hombres de igual o superior a 12.5 gr./dl. (\geq 12.5 gr./dl.), y para las mujeres de igual o superior a 12.0 gr./dl. (\geq 12.0 gr./dl.);
- Hemoglobina baja, con valores para hombres menores de 12.5 gr. /dl. (<12.5 gr./dl.) y para mujeres menores de 12.0 gr./dl. (<12.0 gr./dl.)

2). Leucocitos, distribuidos en:

- Leucocitos normales, con valores igual o superior a 4.000 cel./ml. (\geq 4.000 cel./ml.);
- Leucocitos bajos, con valores de menos de 4.000 cel./ml (< 4.000 cel. /ml.).

3). Linfocitos, distribuidos en:

- Linfocitos normales, con valores de linfocitos igual o inferiores a 1.000 cel./ml. (\geq 1.000 cel./ml.).
- Linfocitos bajos, con valores de linfocitos inferiores a 1.000 cel./ml.(<1.000 cel./ml.).

4). VSG, distribuida en:

- VSG alta, cuando es superior a 30 mm en la primera hora, (> 30 mm. en la primera hora);
- VSG baja-normal , considerándose como tal cuando es igual o menor de 30 mm. en la primera hora (\leq 30 mm en la primera hora).

5). Neutrófilos, distribuidos en:

- Neutrófilos normales, cuando su número es igual o superior a 1.500 cel./ml. (\geq 1.500 cel./ml.);
- Neutrófilos bajos, cuando su número es inferior a 1.500 cel./ml. (<1.500 cel./ml.).

6). Plaquetas, distribuidas en:

- Plaquetas normales, con una cifra igual o superior a 150.000 cel./ml. (\geq 150.000 cel./ml.).
- Plaquetas bajas, cuando esta cifra es menor de 150.000 cel./ml. (<150.000 cel./ml.).

7). Linfocitos T CD-4, distribuidos en:

- Altos: con 500 o más linfocitos T CD-4/ml. (\geq 500 cel./ml.).
- Medios: con más de 199 linfocitos T CD-4/ml., y menos de 500 de linfocitos T CD-4/ml. (>199 cel./ml., <500 cel./ml.).
- Bajos: con menos de 200 linfocitos T CD-4/ml. (<200 cel./ml.).

8). Linfocitos T CD-8, distribuidos en:

- Linfocitos T CD-8 normales, cuando su número sea superior a 700 cel./ml. (>700 cel./ml.).
- Linfocitos T CD-8 bajos, cuando estos sean iguales o menores de 700 cel./ml. (\leq 700 cel./ml.).

9). Colesterol, distribuido en:

- Colesterol normal, considerando como tal cuando el colesterol está comprendido entre 150 mgr./dl. y 250 mgr./dl. (\geq 150 mgr./dl. y \leq 250 mgr./dl.).
- Colesterol bajo con cifras menores a 150 mgr./dl. (<150 mgr./dl.).

10). Triglicéridos, distribuido en:

- Triglicéridos en valores dentro de la normalidad, con cifras entre 50-200 mgr./dl. (=,>50 mgr./dl., y =,<200 mgr./dl.).
- Triglicéridos en valores altos con cifras superior a 200 mgr./dl.(>200 mgr./dl.).

11). ADA sérico, distribuido en:

- ADA normal, con valor inferior a 20 U/l. (< 20 U/l.).
- ADA alta con valor superior o igual a 20 U/l.(=,>20 U/l.).

Dentro del grupo de ADA alto, haremos 2 subgrupos :

- ADA medio-alta: entre 20 U/l. y menor a 30 U/l. (>20 U/l., y <30 U/l.) .
- ADA alta: con valor igualo superior a 30 U/l. (=,>30 U/l.).

12). B-2 microglobulina, distribuida en:

- Normal: Menor a 1.50 nanogr./ml. (< 1.50 nanogr./ml.).
- Media: Entre 1.50 e igual o menos de 2.50 nanogr./ml. (=,>1.50 nanogr./ml., y =,<2.50 nanogr./ml.).
- Alta: Con valores superiores a 2.50 nanogr./ml. (> 2.50 nanogr./ml.).

13). Albúmina, distribuida en:

- Albúmina baja, con valor inferior a 3.5 gr./l. (<3.5 gr./l.).
- Albúmina normal, igual o superior a 3.5 gr./l.(=,>3.5 gr./l.).

14). Inmunoglobulina A, distribuida en:

- Ig.A normal, con cifra menor o igual a 450 mgr./dl. (=,<450 mgr./dl.).
- Ig.A alta con valores superiores a 450 mgr./dl. (>450 mgr./dl.).

15). Inmunoglobulina M, distribuida en:

- Ig. M normal, con valores iguales o menores de 250 mgr./dl. (=,< 250 mgr./dl.).

- Ig. M alta, con cifras superiores a 250 mgr./dl. (>250 mgr./dl).

16). Inmunoglobulina G, distribuida en:

- Ig.G normal, con valores iguales o menores de 1800 mgr./dl. (Ig.G \leq , <1800 mgr./dl.).
- Ig.G alta, cuando es superior a 1800 mgr./dl. (> 1800 mgr./dl).

9º- ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Los datos de los pacientes se han introducido en la base de datos relacional para Windows, establecida en el programa Visual dBASE, versión 5.5. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-PC versión 6.0 para Windows.

El grado de significación se ha establecido para una P menor de 0.05.

Los pacientes se han dividido en varios grupos. Así, se clasificaron:

- Según el sexo: Varones y hembras.
- Según la edad de la entrada en el estudio, en 2 grupos: Los que tienen menos de 35 años y los que tienen 35 años o más.
- Según la práctica de riesgo para el contagio del VIH, se han dividido en : adictos a drogas por vía parenteral, pacientes contagiados a través de relaciones de tipo heterosexual, los contagiados a través de relaciones homosexuales y los que se contagiaron al recibir sangre, o sus derivados, contaminada por el V.I.H.-1. De estos grupos solo se han podido analizar las características de los dos primeros, debido al escaso número de pacientes con los que contamos en el grupo de riesgo homosexual y en los de contagio a través de la recepción de sangre o de sus derivados contaminados.
- Según el número de linfocitos T CD-4 que presentan los pacientes en el momento de la entrada en el estudio, se han dividido en las 3 fases siguiente:

- Fase 1: Pacientes con un número de linfocitos T CD-4 igual o menor de 500 cel./ml.
- Fase 2: Pacientes con un número de linfocitos T CD-4 entre 200-499 cel./ml.
- Fase 3: Pacientes con un número de linfocitos T CD-4 menor de 200 cel./ml.

Se han hecho los estudios estadísticos siguientes:

1º- Estadística descriptiva univariante:

- De las variables epidemiológicas.
- De los datos analíticos, tomando como referencia aquellos valores iniciales, que presentaban los pacientes en el momento de entrar en el estudio. Así mismo, se han recogido y cuantificado los casos que, durante el seguimiento evolutivo, han presentado unos valores alterados. Para evitar aquellos valores con cifras en los límites de la normalidad, o fuera de ellos pero muy próximos a los mismos, durante el seguimiento se han modificado los límites de la normalidad de algunos de los valores. Así, el valor de la plaquetopenia se ha reducido hasta 100.000 cel./ml., se han cuantificado como valores anómalos los de una VSG superior a 20 mm. en la primera hora, como hipocolesterolemia se ha recogido por debajo de los 120 mgr./dl., como hipertrigliceridemia se ha tomado un valor igual o superior a 250 mgr./dl., para tomar un valor de Ig. A como alto se ha puesto el límite en 480 mgr./dl., de Ig. G en 2000, y de Ig. M en 280 mgr./dl. Del resto de parámetros no se han modificado los límites de la normalidad habituales.
- De las variables clínicas: De estas variables, se han anotado los eventos clínicos presentados inicialmente, al diagnóstico, y los que se han diagnosticado durante el seguimiento.

Los tiempos de supervivencia de las distintas series, se han calculado por el método de Kaplan-Meier.

2º- Estadística descriptiva bivalente: Se han descrito las variables que entran en el estudio, según los grupos de edad, sexo, práctica de riesgo y fase de la enfermedad.

3º- Estadística analítica bivalente: Se han realizado los estudios de supervivencia según los factores epidemiológicos y analíticos en el momento del diagnóstico., según el método de Kaplan-Meier. Se ha estudiado su relación con el método de comparación de Log Rank.

4º- Estadística analítica multivalente: De las variables epidemiológicas y analíticas, se ha hecho el estudio multivalente de supervivencia, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

El estudio de supervivencia multivalente, en función de los factores epidemiológicos y analíticos en el momento del diagnóstico, se ha efectuado en los subgrupos resultantes de agrupar a los pacientes según el grupo de riesgo, según la edad, el sexo y según la fase de la enfermedad.

Para el estudio estadístico de las variables clínicas, se han realizado los estudios de series temporales confeccionando curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, estudiándose su relación con el método de comparación Log Rank. El estudio multivalente de supervivencia de los factores clínicos, se ha realizado según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante la prueba de independencia de X^2 , se ha realizado la comparación entre la mortalidad al cerrar el estudio y las manifestaciones clínicas ocurridas al entrar o durante el seguimiento. Si los efectivos calculados eran inferiores a cinco o el número total de casos inferior a veinte en una tabla 2x2, se ha empleado la prueba exacta de Fischer.

Para conseguir el modelo definitivo de los factores pronósticos de supervivencia, se ha hecho el estudio multivariante de la supervivencia, incluyendo todos los factores pronósticos identificados en los estudios anteriores.

RESULTADOS

RESULTADOS

- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA UNIVARIANTE

- Datos demográficos y epidemiológicos:

- Edad
- Sexo
- Año de entrada en el estudio
- Grupo de práctica de riesgo
- Fase de la enfermedad
- **Datos analíticos (valor al diagnóstico, porcentaje de pacientes con valor anormal al diagnóstico y porcentaje de pacientes que pasan de valores normales a patológicos con la evolución de la enfermedad)**

- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM
- Hepatitis B HBsAg. negativo
- Hepatitis B HBsAg. positivo
- Hepatitis C

- Presentación clínica al diagnóstico o aparición durante la evolución

- linfadenopatía generalizada persistente (LGP)
- muguet oral
- dermatitis seborreica
- síndrome constitucional
- astenia
- pérdida de peso
- fiebre
- diarrea
- herpes zoster
- TBC pulmonar
- TBC diseminada
- neumonía por pneumocystis carinii
- toxoplasmosis cerebral
- neumonía bacteriana
- neumonía bacteriana de repetición
- **Pronóstico de la enfermedad**
- tiempo de supervivencia
- mortalidad

RESULTADOS

ESTADISTICA DESCRIPTIVA BIVARIANTE

- **Edad:**
- edad
- grupo de riesgo
- fase enfermedad
- Hepatitis B HBsAg. negativo
- Hepatitis B HBsAg. positivo
- Hepatitis C
- LGP
- muguet oral
- dermatitis seborreica
- síndrome constitucional
- astenia
- pérdida de peso
- fiebre
- diarrea
- herpes zoster
- TBC pulmonar

RESULTADOS

- TBC diseminada
- neumonía por pneumocystis carinii
- toxoplasmosis cerebral
- neumonía bacteriana
- neumonía bacteriana de repetición
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM
- pronóstico

-Sexo:

- edad
- grupo de riesgo
- fase enfermedad
- Hepatitis B HBsAg negativo
- Hepatitis B HBsAg positivo
- Hepatitis C
- LGP
- muguet oral
- dermatitis seborreica
- síndrome constitucional
- astenia
- pérdida de peso
- fiebre
- diarrea
- herpes zoster
- TBC pulmonar
- TBC diseminada
- neumonía por pneumocystis carinii
- toxoplasmosis cerebral
- neumonía bacteriana
- neumonía bacteriana de repetición
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos

- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM
- pronóstico
- Grupo de riesgo:**
- edad
- sexo
- fase enfermedad
- Hepatitis B HBsAg negativo.
- Hepatitis B HBsAg positivo
- Hepatitis C
- LGP
- muguet oral
- dermatitis seborreica
- síndrome constitucional
- astenia
- pérdida de peso
- fiebre
- diarrea
- herpes zóster
- TBC pulmonar
- TBC diseminada
- neumonía por pneumocystis carinii
- toxoplasmosis cerebral
- neumonía bacteriana
- neumonía bacteriana de repetición
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8

RESULTADOS

- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM
- pronóstico
- **Fase enfermedad:**
 - edad
 - sexo
 - grupo de riesgo
 - Hepatitis B HBsAg negativo
 - Hepatitis B HBsAg positivo
 - Hepatitis C
 - LGP
 - muguet oral
 - dermatitis seborreica
 - síndrome constitucional
 - astenia
 - pérdida de peso
 - fiebre
 - diarrea
 - herpes zóster
 - TBC pulmonar
 - TBC diseminada
 - neumonía por pneumocystis carinii
 - toxoplasmosis cerebral
 - neumonía bacteriana
 - neumonía bacteriana de repetición
 - Hemoglobina
 - Leucocitos
 - Neutrófilos
 - Plaquetas
 - VSG
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - Albúmina
 - Linfocitos
 - CD4
 - CD8
 - ADA
 - Beta-2-microglobulina
 - IgA
 - IgG
 - IgM
 - pronóstico

**ESTADISTICA ANALITICA
BIVARIANTE**

Estudio de comparabilidad de grupos

- **Edad:**
 - sexo
 - grupo de riesgo
 - fase enfermedad
 - presentación clínica
 - datos laboratorio al diagnóstico
 - pronóstico

- **Sexo:**
 - edad
 - grupo de riesgo
 - fase enfermedad
 - presentación clínica
 - datos laboratorio al diagnóstico
 - pronóstico

- **Grupo de riesgo:**
 - edad
 - sexo
 - fase enfermedad
 - presentación clínica
 - datos laboratorio al diagnóstico
 - pronóstico

- **Fase enfermedad:**
 - edad
 - sexo
 - grupo de riesgo
 - Hepatitis B HBsAg negativo
 - Hepatitis B HBsAg positivo
 - Hepatitis C
 - presentación clínica
 - datos laboratorio al diagnóstico
 - pronóstico

**ESTADISTICA ANALITICA
RESULTADOS OBJETIVOS**

RESULTADOS**Comparaciones para cumplir los objetivos****A.- Factores epidemiológicos y supervivencia:**

- Grupo de riesgo y supervivencia
- Edad y supervivencia
- Sexo y supervivencia.

B.- Factores biológicos: según normalidad o anormalidad en el momento de entrada en seguimiento y supervivencia

- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM

C.- Análisis multivariante de supervivencia:**D.- Estudio de supervivencia en subgrupos:****- Grupo de riesgo (ADVP, HE):**

- Grupo de riesgo
- Edad
- Sexo
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos

- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM

- Grupo de edad:

- Grupo de riesgo
- Edad
- Sexo
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG
- IgM

- Grupo de sexo:

- Grupo de riesgo
- Edad
- Sexo
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- VSG
- Colesterol
- Triglicéridos
- Albúmina
- Linfocitos
- CD4
- CD8
- ADA
- Beta-2-microglobulina
- IgA
- IgG

RESULTADOS

- IgM
- **Grupo según fase enfermedad:**
 - Grupo de riesgo
 - Edad
 - Sexo
 - Hemoglobina
 - Leucocitos
 - Neutrófilos
 - Plaquetas
 - VSG
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - Albúmina
 - Linfocitos
 - CD4
 - CD8
 - ADA
 - Beta-2-microglobulina
 - IgA
 - IgG
 - IgM
- neumonía bacteriana de repetición

Estudio multivariante de supervivencia con los factores clínicos.

Estudio multivariante de supervivencia de todos los factores estudiados. Identificación de factores pronósticos en enfermos HIV positivos en el momento de entrada en seguimiento del estudio:

Factores clínicos:

Estudio bivalente de supervivencia y cruzamiento con mortalidad.

- hepatitis B HBsAg negativo
- Hepatitis B HBsAg positivo
- hepatitis C
- LGP
- muget oral
- dermatitis seborreica
- síndrome constitucional
- astenia
- pérdida de peso
- fiebre
- diarrea
- herpes zóster
- TBC pulmonar
- TBC diseminada
- neumonía por pneumocystis carinii
- toxoplasmosis cerebral
- neumonía bacteriana

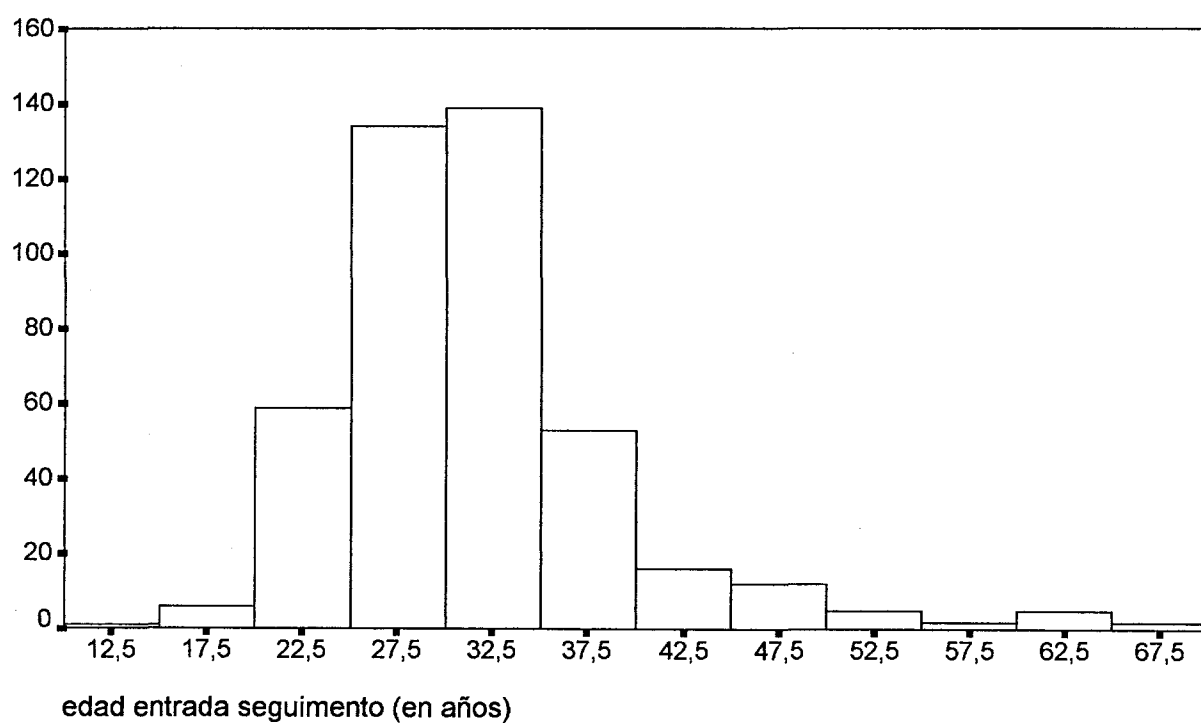
RESULTADOS

ESTADISTICA DESCRIPTIVA UNIVARIANTE

- Edad

Edad media 31 años +/- 8 años. (rango de 13 a 68 años).

N=452



- Sexo

La distribución por sexos es la siguiente:

hombres 321 71 %

mujeres 131 29 %



- Año de entrada en el estudio

| | | |
|------|-----|--------|
| 1990 | 24 | 5,3 % |
| 1991 | 65 | 14,4 % |
| 1992 | 105 | 23,2 % |
| 1993 | 118 | 26,1 % |
| 1994 | 107 | 23,7 % |
| 1995 | 33 | 7,3 % |

- Grupo de práctica de riesgo

La distribución de los pacientes por grupo de práctica de riesgo es la siguiente:

| | | |
|-----------------------|-----|--------|
| AD (adictos a drogas) | 339 | 75,3 % |
| HE (heterosexuales) | 84 | 18,7 % |
| HO (homsexuales) | 14 | 3,1 % |
| PT (post-transfusión | 13 | 2,9 % |

en 2 pacientes no se dispone de esta información

- Fase de la enfermedad

El porcentaje de pacientes en cada fase de la enfermedad en el momento de entrada en el estudio es la siguiente:

| | | |
|--------|-----|-------|
| fase 1 | 152 | 33,6% |
| fase 2 | 157 | 34,7% |
| fase 3 | 143 | 31,6% |

- Datos analíticos (valor al diagnóstico, porcentaje de pacientes con valor anormal al diagnóstico y porcentaje de pacientes que presentan valores patológicos al diagnóstico y con la evolución de la enfermedad)

| | media | SD | min | max | mediana | N |
|-------------------|--------|-------|------|--------|---------|-----|
| Hemoglobina | 13,9 | 1,9 | 7,8 | 18 | 14,1 | 449 |
| Leucocitos | 5373 | 2136 | 1120 | 12990 | 5160 | 451 |
| Neutrófilos | 3090 | 1544 | 560 | 10360 | 2830 | 445 |
| Plaquetas | 179000 | 70000 | 8000 | 522000 | 177000 | 450 |
| VSG | 28 | 30 | 1 | 140 | 15 | 426 |
| Colesterol | 159 | 39 | 58 | 362 | 158 | 447 |
| Triglicéridos | 134 | 98 | 35 | 904 | 111 | 449 |
| Proteínas totales | 8,1 | 0,8 | 5,3 | 11,9 | 8,2 | 448 |
| Albúmina | 4,3 | 0,5 | 1,8 | 6,1 | 4,3 | 444 |
| Linfocitos | 1714 | 1021 | 210 | 9700 | 1602 | 452 |
| CD4 | 393 | 284 | 1 | 1911 | 356 | 452 |
| CD8 | 888 | 548 | 54 | 5163 | 817 | 451 |
| ADA | 33,7 | 14,8 | 10,6 | 23,0 | 30,4 | 422 |
| Beta-2-microgl | 2,72 | 1,04 | 0,23 | 7,60 | 2,53 | 434 |
| IgA | 324 | 210 | 31 | 1560 | 269 | 429 |
| IgG | 2276 | 716 | 822 | 5990 | 2150 | 429 |
| IgM | 297 | 185 | 49 | 1230 | 258 | 429 |

| | % de pacientes con valores alterados en el momento del diagnóstico. | % de pacientes con valores alterados durante el seguimiento |
|----------------|---|---|
| Hemoglobina | 16,9 | 33,2 |
| Leucocitos | 27,9 | 44,0 |
| Neutrófilos | 11,5 | 23,0 |
| Plaquetas | 31,8 | 20,6 |
| VSG | 31,9 | 56,9 |
| Colesterol | 42,3 | 25,4 |
| Triglicéridos | 12,9 | 17,9 |
| Albúmina | 6,8 | 15,9 |
| Linfocitos | 22,3 | 40,3 |
| CD4 | fase 1 152 33,6% fase 2 157 34,7% fase 3 143 31,6% | |
| CD8 | 39,5 | |
| ADA | 88,3 | 88,7 |
| Beta-2-microgl | 93,3 | 83,6 |
| IgA | 19,8 | 23,0 |
| IgG | 69,5 | 63,5 |
| IgM | 52,0 | 50,0 |

- Estudio de la prevalencia de la hepatitis vírica B y C.

Distribución de los pacientes según hepatitis B con antígeno de superficie negativo, con antígeno de superficie positivo y hepatitis C

- Hepatitis B, Ag. de superficie negativo.

no 90 22,4 %

sí 311 77,6 %

en 51 pacientes no se dispone de información

- Hepatitis B, Ag. de superficie positivo.

no 371 92,5 %

sí 30 7,5 %

en 51 pacientes no se dispone de información.

- Hepatitis C.

no 76 19,1%

sí 321 80,9 %

en 55 pacientes no se dispone de información.

- Presentación clínica:

Pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban diferentes signos o síntomas clínicos. Pacientes que durante su evolución han presentado "de

nuevo” presentaban diferentes signos o síntomas clínicos (es decir no los tenían en el momento del diagnóstico).

| | al diagnóstico | | aparición “de novo” durante la evolución | |
|-------------------------------------|----------------|-------------|---|-------------|
| | num | % del total | num | % del total |
| - adenopatías | 113 | 25,0 | 113 | 25,0 |
| - muguet oral | 37 | 8,2 | 144 | 31,8 |
| - dermatitis seborreica | 15 | 3,3 | 43 | 9,5 |
| - síndrome constitucional | 37 | 9,2 | 137 | 30,4 |
| - astenia | 37 | 9,2 | 137 | 30,4 |
| - pérdida de peso | 15 | 3,3 | 74 | 16,4 |
| - fiebre | 0 | 0 | 1 | 0,1 |
| - diarrea | 4 | 0,9 | 15 | 3,3 |
| - herpes zóster | 5 | 1,1 | 70 | 15,5 |
| - TBC pulmonar | 4 | 0,9 | 48 | 10,6 |
| - TBC diseminada | 3 | 0,7 | 37 | 8,2 |
| - neumonía por pneumocystis carinii | 8 | 1,8 | 34 | 7,5 |
| - toxoplasmosis cerebral | 3 | 0,7 | 17 | 3,8 |
| - neumonía bacteriana | 8 | 1,8 | 66 | 14,6 |
| - neumonía bact. de repetición. | 0 | 0 | 16 | 4,5 |

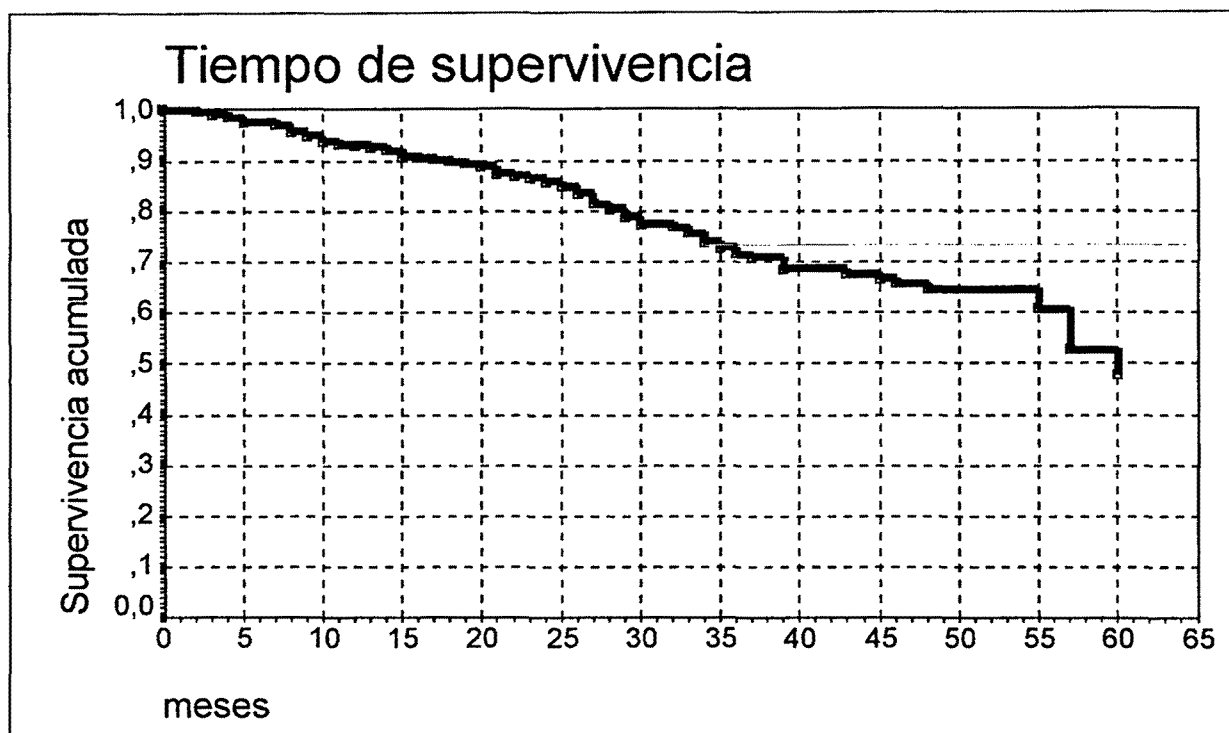
Pacientes que han presentado o no diferentes eventos clínicos durante su evolución o que ya los presentaban en el momento del diagnóstico.

| | no num | no % | sí num | sí % |
|--|-----------|---------|-----------|---------|
| - adenopatías | 186 | 41,2 | 266 | 58,8 |
| - muguet oral | 271 | 60,0 | 181 | 40,0 |
| - dermatitis seborreica | 394 | 87,2 | 58 | 12,8 |
| - leucoplasia oral vellosa | 399 | 88,3 | 53 | 11,7 |
| - síndrome constitucional | 301 | 66,6 | 151 | 33,4 |
| - astenia | 305 | 67,5 | 147 | 32,5 |
| - pérdida de peso | 365 | 80,8 | 87 | 19,2 |
| - fiebre | 451 | 99,8 | 1 | 0,2 |
| - diarrea | 433 | 95,8 | 19 | 4,2 |
| - herpes zóster | 377 | 83,4 | 75 | 16,6 |
| - TBC pulmonar | 400 | 88,5 | 52 | 11,5 |
| - TBC diseminada | 412 | 91,2 | 40 | 8,8 |
| - neumonía por pneumocystis carinii | 410 | 90,7 | 42 | 9,3 |
| - toxoplasmosis cerebral | 432 | 95,6 | 20 | 4,4 |
| - neumonía bacteriana | 378 | 83,6 | 74 | 16,4 |
| - neumonía bact. de repetición | 436 | 96,5 | 16 | 3,5 |

- Pronóstico de la enfermedad

Estudio de series temporales. Método de Kaplan-Meier.

- tiempo de supervivencia (estimación por método de K-M)



Numero de casos: 452

Vivos/retirados: 364 (80,53%)

Eventos (muertos) : 88

Tiempo de supervivencia: Media: 56 meses, Error standard: 2, IC al 95

% del tiempo medio de supervivencia (52-60) (Limitado a 78)

- mortalidad

muertos por causa de la enfermedad 88 (19,5%)

vivos, retirados 364 (80,5%)

ESTADISTICA ANALITICA BIVARIANTE

Estudio de subgrupos

Se describen las variables al diagnóstico según el grupo de edad, sexo, grupo de riesgo y fase de la enfermedad.

| Grupo | Fase | Hombres | | Mujeres | |
|-------|------|----------|------------|----------|------------|
| | | >35 años | => 35 años | >35 años | => 35 años |
| AD | I | 84 | 6 | 28 | 3 |
| | II | 80 | 15 | 28 | 2 |
| | III | 58 | 16 | 28 | 4 |
| HE | I | 5 | 4 | 18 | 2 |
| | II | 7 | 4 | 13 | 4 |
| | III | 3 | 16 | 9 | 10 |
| HO | I | 4 | 1 | 0 | 0 |
| | II | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | III | 0 | 6 | 0 | 0 |
| PT | I | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | II | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | III | 4 | 2 | 1 | 1 |

| | | Edad | | sexo | | grupo de riesgo | | | | fase | | |
|---------------|----|------|------|------|-----|-----------------|----|----|----|------|-----|-----|
| presencia | | <35 | =>35 | H | M | AD | HE | HO | PT | I | II | III |
| adenopatías | no | 258 | 81 | 240 | 99 | 253 | 64 | 9 | 12 | 109 | 108 | 122 |
| | sí | 97 | 16 | 81 | 32 | 86 | 20 | 5 | 1 | 43 | 49 | 21 |
| muguet | no | 328 | 87 | 289 | 126 | 310 | 77 | 13 | 13 | 150 | 143 | 122 |
| | sí | 27 | 10 | 32 | 5 | 29 | 7 | 1 | 0 | 2 | 14 | 21 |
| dermatitis | no | 342 | 95 | 308 | 129 | 327 | 81 | 14 | 13 | 152 | 149 | 136 |
| | sí | 13 | 2 | 13 | 2 | 17 | 3 | 0 | 0 | 0 | 8 | 7 |
| s. const | no | 331 | 84 | 290 | 125 | 315 | 72 | 14 | 12 | 149 | 142 | 124 |
| | sí | 24 | 13 | 31 | 6 | 24 | 12 | 0 | 0 | 3 | 15 | 19 |
| astenia | no | 331 | 84 | 290 | 125 | 315 | 72 | 14 | 12 | 149 | 142 | 124 |
| | sí | 24 | 13 | 31 | 6 | 24 | 12 | 0 | 1 | 3 | 15 | 19 |
| pérd peso | no | 349 | 88 | 309 | 128 | 331 | 78 | 14 | 12 | 152 | 154 | 131 |
| | sí | 6 | 9 | 12 | 3 | 8 | 6 | 0 | 1 | 0 | 3 | 12 |
| diarrea | no | 353 | 95 | 318 | 130 | 339 | 80 | 14 | 13 | 152 | 156 | 140 |
| | sí | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| herpes | no | 355 | 92 | 318 | 129 | 336 | 83 | 14 | 12 | 151 | 157 | 139 |
| | sí | 0 | 5 | 3 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| TBC pulm | no | 353 | 95 | 317 | 131 | 335 | 84 | 14 | 13 | 152 | 156 | 140 |
| | sí | 2 | 2 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| TBC disem | no | 352 | 97 | 319 | 130 | 337 | 83 | 14 | 13 | 152 | 157 | 140 |
| | sí | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| pneum carinii | no | 352 | 92 | 315 | 139 | 336 | 80 | 13 | 13 | 152 | 157 | 135 |
| | sí | 3 | 5 | 6 | 2 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|-----|----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----|
| toxplas cebr | no | 353 | 96 | 318 | 131 | 336 | 84 | 14 | 13 | 152 | 157 | 140 |
| | sí | 2 | 1 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| neum bact | no | 349 | 95 | 313 | 131 | 333 | 82 | 14 | 13 | 150 | 154 | 140 |
| | sí | 6 | 2 | 8 | 0 | 6 | 2 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 |

| | | Edad | | sexo | | grupo de riesgo | | | | fase | | |
|-------------|----|------|------|------|-----|-----------------|----|----|----|------|-----|-----|
| presencia | | <35 | =>35 | H | M | AD | HE | HO | PT | I | II | III |
| anemia | no | 305 | 68 | 275 | 98 | 296 | 58 | 9 | 9 | 146 | 140 | 87 |
| | sí | 47 | 29 | 43 | 33 | 41 | 25 | 5 | 4 | 5 | 17 | 54 |
| leucopenia | no | 263 | 62 | 241 | 84 | 254 | 53 | 10 | 7 | 148 | 123 | 54 |
| | sí | 91 | 35 | 79 | 47 | 84 | 31 | 4 | 6 | 4 | 34 | 88 |
| neutropenia | no | 318 | 76 | 279 | 115 | 298 | 75 | 10 | 9 | 149 | 147 | 98 |
| | sí | 32 | 19 | 37 | 14 | 35 | 9 | 4 | 3 | 1 | 8 | 42 |
| plaquetopen | no | 243 | 64 | 221 | 86 | 228 | 55 | 12 | 10 | 128 | 107 | 72 |
| | sí | 111 | 32 | 98 | 45 | 109 | 29 | 2 | 3 | 24 | 49 | 70 |
| VSG elevada | no | 225 | 35 | 213 | 77 | 229 | 44 | 8 | 7 | 125 | 115 | 50 |
| | sí | 81 | 55 | 90 | 46 | 86 | 39 | 5 | 6 | 17 | 33 | 86 |
| hipocolest | no | 202 | 56 | 178 | 80 | 191 | 56 | 6 | 4 | 97 | 82 | 79 |
| | sí | 150 | 39 | 139 | 50 | 141 | 28 | 7 | 9 | 53 | 74 | 62 |
| hipertrigli | no | 310 | 81 | 278 | 113 | 291 | 73 | 12 | 13 | 140 | 138 | 113 |
| | sí | 43 | 15 | 41 | 17 | 45 | 11 | 2 | 0 | 11 | 18 | 29 |
| hipoalbum | no | 334 | 80 | 295 | 119 | 318 | 70 | 13 | 11 | 145 | 150 | 119 |
| | sí | 15 | 15 | 20 | 10 | 15 | 12 | 1 | 2 | 5 | 5 | 20 |
| linfopenia | no | 293 | 58 | 248 | 103 | 275 | 55 | 10 | 9 | 152 | 142 | 57 |
| | sí | 62 | 39 | 73 | 28 | 64 | 29 | 4 | 4 | 0 | 15 | 86 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------|-----|----|-----|-----|-----|----|---|---|-----|-----|-----|
| dism CD8 | no | 222 | 51 | 203 | 70 | 217 | 43 | 7 | 4 | 127 | 106 | 40 |
| | sí | 133 | 45 | 118 | 60 | 121 | 41 | 7 | 9 | 25 | 50 | 103 |
| elev. ADA | normal | 41 | 18 | 34 | 25 | 33 | 22 | 3 | 1 | 29 | 17 | 13 |
| | medio | 120 | 27 | 107 | 40 | 104 | 27 | 9 | 6 | 55 | 51 | 41 |
| | alta | 169 | 47 | 159 | 57 | 174 | 33 | 2 | 6 | 59 | 76 | 81 |
| elev. B-2-m | normal | 24 | 5 | 20 | 9 | 13 | 10 | 3 | 2 | 23 | 6 | 0 |
| | medio | 142 | 28 | 116 | 54 | 132 | 29 | 4 | 5 | 76 | 68 | 26 |
| | alta | 172 | 63 | 173 | 62 | 179 | 42 | 7 | 6 | 48 | 74 | 113 |
| hiper IgA | no | 283 | 61 | 238 | 106 | 268 | 56 | 9 | 9 | 136 | 130 | 78 |
| | sí | 55 | 30 | 65 | 20 | 51 | 25 | 5 | 4 | 10 | 19 | 56 |
| hiper IgM | no | 161 | 45 | 151 | 55 | 141 | 47 | 8 | 8 | 75 | 64 | 67 |
| | sí | 177 | 46 | 152 | 71 | 178 | 34 | 6 | 5 | 71 | 85 | 67 |
| hiper IgG | no | 108 | 23 | 98 | 33 | 94 | 27 | 5 | 4 | 59 | 37 | 35 |
| | sí | 230 | 68 | 205 | 93 | 115 | 54 | 9 | 9 | 87 | 112 | 99 |

RESULTADOS

ESTADISTICA ANALITICA BIVARIANTE. ESTUDIO SUPERVIVENCIA

SEGÚN FACTORES EPIDEMIOLOGICOS Y ANALITICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Metodo de Kaplan-Meier. Estadístico de comparación Log Rank.

| variable | grupo | supervivencia media en meses | IC al 95% de la supervivencia media | % de muertos | p= |
|--------------|------------|------------------------------------|--|--------------|------------|
| edad | > 35 años | 59 | 55-64 | 15,5 | <0,00005 |
| | => 35 años | 41 | 34-47 | 34,0 | |
| sexo | hombre | 51 | 47-54 | 17,8 | 0,8793 |
| | mujer | 55 | 48-61 | 23,7 | |
| grupo riesgo | AD | 57 | 53-62 | 16,2 | 0,0407* |
| | HE | 46 | 39-52 | 28,6 | |
| | HO | 40 | 29-50 | 35,7 | |
| | PT | 56 | 42-69 | 23,0 | |
| fase | I | 63 | 59-66 | 1,3 | <0,00005** |
| | II | 69 | 64-75 | 7,0 | |
| | III | 30 | 27-34 | 52,4 | |

* diferencia a expensas del grupo AD y HE (p=0,0084). ** diferencia entre todos

los grupos, (I vs II p=0,0355, I vs III p<0,00005, II vs III p<0,00005).

| variable | grupo | supervivencia media en meses | IC al 95% de la supervivencia media | % de vivos | p= |
|----------------|-------|------------------------------------|---|------------|----------|
| anemia | no | 64 | 59-68 | 89,0 | <0,00005 |
| | sí | 29 | 25-34 | 40,8 | |
| leucopenia | no | 59 | 55-63 | 90,1 | <0,00005 |
| | sí | 40 | 34-47 | 56,3 | |
| neutropenia | no | 61 | 57-66 | 85,8 | <0,00005 |
| | sí | 29 | 23-35 | 45,1 | |
| plaquetopenia | no | 58 | 53-63 | 81,4 | 0,1017 |
| | sí | 49 | 42-55 | 79,0 | |
| elevación VSG | no | 67 | 62-72 | 92,4 | <0,00005 |
| | sí | 33 | 29-38 | 54,4 | |
| hipocolest, | no | 55 | 51-59 | 77,8 | 0,0177 |
| | sí | 52 | 45-60 | 82,9 | |
| hipertriglice, | no | 58 | 54-63 | 82,9 | 0,0002 |
| | sí | 39 | 31-47 | 67,2 | |
| hipoalbumin, | no | 58 | 54-62 | 82,6 | <0,00005 |
| | sí | 27 | 18-34 | 60,0 | |
| linfopenia | no | 64 | 59-68 | 89,7 | <0,00005 |
| | sí | 29 | 25-33 | 48,5 | |
| dism de CD8 | no | 64 | 59-69 | 90,5 | <0,00005 |
| | sí | 42 | 37-46 | 65,7 | |

| | | | | | |
|-----------------|--------|----|-------|-------|-----------|
| elevación ADA | normal | 54 | 49-60 | 84,7 | 0,0272* |
| | media | 53 | 47-59 | 84,3 | |
| | alta | 46 | 42-51 | 76,8 | |
| elevación b-2-m | no | | | 100,0 | <0,0005** |
| | media | 63 | 60-67 | 93,5 | |
| | alta | 42 | 43-46 | 68,9 | |
| hiper IgA | no | 63 | 58-67 | 88,3 | <0,00005 |
| | sí | 30 | 26-34 | 51,1 | |
| hiper IgM | no | 56 | 50-61 | 79,1 | 0,2597 |
| | sí | 51 | 47-55 | 82,9 | |
| hiper IgG | no | 53 | 49-57 | 83,9 | 0,0234 |
| | sí | 55 | 49-61 | 79,8 | |

* diferencia a expensas del grupo con valores bajos o medios a altos

(p=0,0268). Resto no hay diferencias (normal vs medio p=0,066, medio vs alto p=0,055)

** diferencia a expensas de diferencias entre el grupo bajo y alto (p<0,00005) y medio y alto (p=0,001). No hay diferencias entre bajo y medio (p=0,1407).

ESTUDIO MULTIVARIANTE (MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX)

Estudio de la supervivencia, modelos previos y modelo definitivo.

Descripción del modelo. Estudio de diferentes modelos de significación.

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|--------|------|-------|
| SEXE | sexo | | |
| | hombre | 269 | 1,000 |
| | mujer | 112 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) | (2) |
|-----------|----------------|------|-------|-------|
| FASE | fase infección | | | |
| | 1 | 132 | 1,000 | ,000 |
| | 2 | 131 | ,000 | 1,000 |
| | 3 | 118 | ,000 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|-----------------------|------|-------|
| HBDIAG | anemia al diagnóstico | | |
| | sí | 63 | 1,000 |
| | no | 318 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|------------------------|------|-------|
| LEUCDIAG | leucopenia diagnóstico | | |
| | sí | 104 | 1,000 |
| | no | 277 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|----------------------------|------|-------|
| NEUTDIAG | neutropenia al diagnóstico | | |
| | sí | 45 | 1,000 |
| | no | 336 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|------------------------------|------|-------|
| PLAQDIAG | plaquetopenia al diagnóstico | | |
| | sí | 119 | 1,000 |
| | no | 262 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|-------------------------|------|-------|
| VSGDIAG | VSG alta al diagnóstico | | |
| | no | 264 | 1,000 |
| | sí | 117 | ,000 |

Indicador de la codificación del parámetro

| Indicador | Valor | Freq | (1) |
|-----------|-----------------------------------|------|-------|
| COLDIAG | HIPOCOLESTEROLEMIA AL DIAGNÓSTICO | | |
| | sí | 163 | 1,000 |
| | no | 218 | ,000 |

| | | | |
|--|-------------------------------------|------|-------|
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| TRIGDIAG | hipertrigliceridemia al diagnóstico | | |
| | no | 335 | 1,000 |
| | sí | 46 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| ALBDIAG | hipoalbuminemia al diagnóstico | | |
| | sí | 24 | 1,000 |
| | no | 357 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| LINFDIAG | linfopenia al diagnóstico | | |
| | sí | 86 | 1,000 |
| | no | 295 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| T8DIAG | cd8 bajos al diagnóstico | | |
| | sí | 153 | 1,000 |
| | no | 228 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| IGADIAG | iga alta al diagnóstico | | |
| | no | 305 | 1,000 |
| | sí | 76 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| IGMDIAG | igm alta al diagnóstico | | |
| | no | 178 | 1,000 |
| | sí | 203 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| IGGDIAG | igg alta al diagnóstico | | |
| | no | 115 | 1,000 |
| | sí | 266 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| EDADCOD | Edad codificada | | |
| | inf 35 años | 300 | 1,000 |
| | igual o sup 35 años | 81 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| ADADICOD | valor ada diagnóstico | | |
| | bajo-medio | 189 | 1,000 |
| | alto | 192 | ,000 |
| Indicador de la codificación del parámetro | | | |
| | Valor | Freq | (1) |
| B2MDICOD | valor b2m diagnóstico | | |
| | bajo-medio | 178 | 1,000 |
| | alto | 203 | ,000 |

377 Casos válidos para el análisis

Dependiente Variable: SUPERV meses supervivencia

----- Variables in the Equation -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R | Exp(B) |
|----------------|---------------|--------------|----------------|----------|--------------|---------------|--------------|
| SEXE | -,1112 | ,2980 | ,1393 | 1 | ,7090 | ,0000 | ,8948 |
| FASE | | | 13,1957 | 2 | ,0014 | ,1112 | |
| FASE (1) | -1,8452 | ,8084 | 5,2105 | 1 | ,0225 | -,0657 | ,1580 |
| FASE (2) | -1,5387 | ,4691 | 10,7611 | 1 | ,0010 | -,1085 | ,2147 |
| HBDIAG | ,1533 | ,3424 | ,2004 | 1 | ,6544 | ,0000 | 1,1656 |
| LEUCDIAG | ,4187 | ,3460 | 1,4647 | 1 | ,2262 | ,0000 | 1,5200 |
| NEUTDIAG | ,6109 | ,3451 | 3,1337 | 1 | ,0767 | ,0390 | 1,8421 |
| PLAQDIAG | -,1679 | ,2988 | ,3157 | 1 | ,5742 | ,0000 | ,8455 |
| VSGDIAG | -,6839 | ,3805 | 3,2310 | 1 | ,0723 | -,0407 | ,5046 |
| COLDIAG | ,4599 | ,2745 | 2,8077 | 1 | ,0938 | ,0329 | 1,5839 |
| TRIGDIAG | -,2312 | ,3299 | ,4913 | 1 | ,4833 | ,0000 | ,7936 |
| ALBDIAG | -,1235 | ,4823 | ,0656 | 1 | ,7979 | ,0000 | ,8838 |
| LINFDIAG | ,5529 | ,4460 | 1,5365 | 1 | ,2151 | ,0000 | 1,7382 |
| T8DIAG | ,0175 | ,4611 | ,0014 | 1 | ,9698 | ,0000 | 1,0176 |
| IGADIAG | -,9353 | ,2978 | 9,8621 | 1 | ,0017 | -,1028 | ,3925 |
| IGMDIAG | -,1799 | ,2768 | ,4222 | 1 | ,5158 | ,0000 | ,8354 |
| IGGDIAG | ,3018 | ,3296 | ,8384 | 1 | ,3599 | ,0000 | 1,3522 |
| EDADCOD | -,6152 | ,2905 | 4,4852 | 1 | ,0342 | -,0578 | ,5405 |
| ADADICOD | -,5187 | ,3067 | 2,8597 | 1 | ,0908 | -,0340 | ,5953 |
| B2MDICOD | -,6293 | ,4393 | 2,0516 | 1 | ,1521 | -,0083 | ,5330 |

----- Variables in the Equation -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R | Exp(B) |
|----------------|----------------|--------------|----------------|----------|--------------|---------------|--------------|
| FASE | | | 11,9040 | 2 | ,0026 | ,1024 | |
| FASE (1) | -1,9120 | ,8074 | 5,6084 | 1 | ,0179 | -,0692 | ,1478 |
| FASE (2) | -1,4124 | ,4655 | 9,2066 | 1 | ,0024 | -,0978 | ,2436 |
| HBDIAG | ,1992 | ,3062 | ,4233 | 1 | ,5153 | ,0000 | 1,2204 |
| LEUCDIAG | ,3608 | ,3398 | 1,1276 | 1 | ,2883 | ,0000 | 1,4345 |
| NEUTDIAG | ,4749 | ,3060 | 2,4088 | 1 | ,1207 | ,0233 | 1,6078 |
| VSGDIAG | -,6460 | ,3584 | 3,2487 | 1 | ,0715 | -,0407 | ,5241 |
| TRIGDIAG | -,1751 | ,3180 | ,3031 | 1 | ,5819 | ,0000 | ,8394 |
| ALBDIAG | ,2185 | ,4081 | ,2866 | 1 | ,5924 | ,0000 | 1,2442 |
| LINFDIAG | ,5850 | ,4086 | 2,0501 | 1 | ,1522 | ,0081 | 1,7950 |
| T8DIAG | -,0018 | ,4322 | ,0000 | 1 | ,9966 | ,0000 | ,9982 |
| IGADIAG | -1,0012 | ,2857 | 12,2844 | 1 | ,0005 | -,1168 | ,3674 |
| EDADCOD | -,4150 | ,2713 | 2,3401 | 1 | ,1261 | -,0212 | ,6604 |
| B2MDICOD | -,5343 | ,4098 | 1,6997 | 1 | ,1923 | ,0000 | ,5861 |

----- Variables in the Equation -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R | Exp(B) |
|----------------|---------------|--------------|----------------|----------|--------------|---------------|---------------|
| ADASUERO | -,0039 | ,0100 | ,1513 | 1 | ,6973 | ,0000 | ,9961 |
| B2MICRO | ,4664 | ,1132 | 16,9661 | 1 | ,0000 | ,1397 | 1,5943 |
| EDADCOD | -,2421 | ,2735 | ,7835 | 1 | ,3761 | ,0000 | ,7850 |
| IGADIAG | -,8011 | ,2799 | 8,1939 | 1 | ,0042 | -,0899 | ,4488 |
| HBDIAG | ,0693 | ,3201 | ,0469 | 1 | ,8286 | ,0000 | 1,0718 |
| VSGDIAG | -,4126 | ,3554 | 1,3481 | 1 | ,2456 | ,0000 | ,6619 |

| | | | | | | | |
|----------|---------|-------|---------|---|-------|--------|--------|
| COLDIAG | ,3201 | ,2592 | 1,5253 | 1 | ,2168 | ,0000 | 1,3773 |
| TRIGDIAG | -,2079 | ,3173 | ,4292 | 1 | ,5124 | ,0000 | ,8123 |
| ALBDIAG | ,2771 | ,4178 | ,4398 | 1 | ,5072 | ,0000 | 1,3193 |
| T8DIAG | ,4557 | ,2987 | 2,3266 | 1 | ,1272 | ,0206 | 1,5772 |
| FASE | | | 24,6938 | 2 | ,0000 | ,1643 | |
| FASE (1) | -2,4739 | ,7701 | 10,3183 | 1 | ,0013 | -,1042 | ,0843 |
| FASE (2) | -1,9196 | ,4450 | 18,6068 | 1 | ,0000 | -,1472 | ,1467 |

Valores de ADA y beta-2-microglobulina en forma cuantitativa.

El modelo final del estudio multivariante de supervivencia según parámetros epidemiológicos y analíticos en el momento del diagnóstico es el siguiente:

| | | | | |
|---------|-------------------------|------|-------|-------|
| | Valor | Freq | (1) | (2) |
| FASE | fase infección | | | |
| | 1 | 143 | ,000 | ,000 |
| | 2 | 142 | 1,000 | ,000 |
| | 3 | 132 | ,000 | 1,000 |
| | Value | Freq | (1) | |
| IGADIAG | iga alta al diagnóstico | | | |
| | no | 333 | ,000 | |
| | sí | 84 | 1,000 | |

410 Casos disponibles para el análisis

Dependiente Variable: SUPERV meses supervivencia

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| Muertos | Vivos/retirados |
| 80 | 330 (80,5%) |
| -2 Log Verosimilitud | 835,282 |
| Beginning Block Number 1. Method: | Enter |
| -2 Log Verosimilitud | 647,502 |

----- Variables en la ecuación -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R | Exp(B) |
|----------|--------|-------|---------|----|-------|-------|---------|
| B2MICRO | ,5805 | ,0945 | 37,6891 | 1 | ,0000 | ,2067 | 1,7868 |
| IGADIAG | ,9063 | ,2390 | 14,3808 | 1 | ,0001 | ,1217 | 2,4751 |
| FASE | | | 48,3783 | 2 | ,0000 | ,2305 | |
| FASE(1) | ,7824 | ,8076 | ,9386 | 1 | ,3326 | ,0000 | 2,1867 |
| FASE(2) | 3,1253 | ,7285 | 18,4020 | 1 | ,0000 | ,1401 | 22,7663 |

Intervalo de confianza al 95% para el exponencial de B (estimación del riesgo)

| Variable | Exp(B) | Inferior | Superior | |
|----------|---------|----------|----------|----------------------------|
| B2MICRO | 1,7868 | 1,4846 | 2,1506 | |
| IGADIAG | 2,4751 | 1,5494 | 3,9539 | |
| FASE(1) | 2,1867 | ,4491 | 10,6462 | Fase II respecto a fase I |
| FASE(2) | 22,7663 | 5,4595 | 94,9360 | Fase III respecto a fase I |

Los pacientes presentan un pronóstico más desfavorable con el aumento de la b-2-m y IgA en el momento de entrada en el estudio. Los pacientes tienen peor pronóstico con el aumento de la fase de la enfermedad (significativo entre fase I y III). Los intervalos de confianza se muestran en la tabla.

ESTADISTICA ANALITICA MULTIVARIANTE

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE FACTORES

EPIDEMIOLOGICOS Y ANALITICOS EN EL MOMENTO DEL

DIAGNOSTICO. ESTUDIO EN SUBGRUPOS.

Estudio de series temporales. Método de Kaplan-Meier. Estadístico Log Rank.

1.- Estudio según el grupo de riesgo.

| | | ADVP | | | | Heterosexuales | | | |
|-------------|--------|------------------------------|-------|---------|--------|------------------------------|-------|---------|--------|
| | | sup media en meses, | IC | % vivos | p= | sup media en meses, | IC | % vivos | p= |
| sexo | hombre | 53 | 46-56 | 85 | 0,606 | 41 | 32-49 | 69 | 0,382 |
| | mujer | 54 | 46-62 | 77 | | 47 | 40-55 | 73 | |
| edad | <35 | 58 | 53-61 | 83 | 0,273 | 54 | 46-61 | 84 | 0,007 |
| | =>35 | 40 | 34-46 | 83 | | 35 | 27-43 | 57 | |
| fase | I | 61 | 56-66 | 98 | <0,005 | | | 100 | <0,005 |
| | II | 69 | 63-75 | 92 | | | | 100 | |
| | III | 33 | 28-37 | 52 | | 20 | 17-24 | 33 | |
| anemia | no | 63 | 58-68 | 88 | <0,005 | 58 | 52-63 | 89 | <0,005 |
| | sí | 35 | 29-42 | 51 | | 18 | 13-23 | 28 | |
| leucopenia | no | 56 | 53-60 | 91 | <0,005 | 58 | 52-64 | 90 | <0,005 |
| | sí | 42 | 39-50 | 61 | | 27 | 20-34 | 38 | |
| neutropenia | no | 62 | 57-68 | 88 | <0,005 | 49 | 42-55 | 76 | 0,003 |
| | sí | 31 | 23-38 | 48 | | 20 | 13-27 | 33 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------|----|-------|-----|--------|----|-------|-----|--------|
| plaquetopenia | no | 60 | 55-65 | 84 | 0,088 | 47 | 39-54 | 72 | 0,613 |
| | sí | 48 | 43-53 | 82 | | 34 | 28-45 | 68 | |
| elevación VSG | no | 65 | 58-71 | 91 | <0,005 | 63 | 60-66 | 97 | <0,005 |
| | sí | 37 | 32-43 | 61 | | 24 | 18-30 | 41 | |
| hipocolest, | no | 53 | 49-56 | 84 | 0,351 | 50 | 43-57 | 76 | 0,019 |
| | sí | 57 | 48-65 | 84 | | 30 | 21-38 | 60 | |
| hipertriglice, | no | 59 | 54-65 | 85 | 0,009 | 48 | 41-54 | 73 | 0,024 |
| | sí | 43 | 34-51 | 73 | | 19 | 14-25 | 54 | |
| hipoalbumin, | no | 58 | 53-63 | 84 | 0,078 | 50 | 44-56 | 77 | <0,005 |
| | sí | 38 | 28-48 | 80 | | 19 | 11-27 | 41 | |
| linfopenia | no | 63 | 58-68 | 90 | <0,005 | 60 | 55-65 | 92 | <0,005 |
| | sí | 32 | 27-37 | 56 | | 21 | 16-26 | 31 | |
| dism de CD8 | no | 65 | 59-70 | 91 | <0,005 | 53 | 48-58 | 90 | <0,005 |
| | sí | 43 | 38-48 | 70 | | 35 | 26-43 | 51 | |
| valor, ADA | normal | 58 | 51-64 | 90 | 0,145 | 49 | 40-58 | 81 | 0,071 |
| | medio | 52 | 47-56 | 86 | | 42 | 33-50 | 77 | |
| | alto | 50 | 45-54 | 81 | | 31 | 24-38 | 57 | |
| valor b-2-m | normal | | | 100 | <0,005 | | | 100 | <0,005 |
| | medio | 60 | 57-63 | 96 | | 50 | 42-58 | 86 | |
| | alto | 45 | 41-49 | 74 | | 30 | 23-36 | 52 | |
| hiper IgA | no | 64 | 59-60 | 91 | <0,005 | 47 | 41-53 | 80 | <0,005 |
| | sí | 31 | 26-36 | 52 | | 30 | 21-38 | 48 | |
| hiper IgM | no | 57 | 50-64 | 82 | 0,175 | 45 | 38-51 | 74 | 0,190 |
| | sí | 54 | 49-58 | 87 | | 35 | 27-43 | 64 | |
| hiper IgG | no | 54 | 49-59 | 86 | 0,514 | 45 | 37-54 | 74 | 0,325 |
| | sí | 58 | 51-65 | 84 | | 37 | 31-43 | 68 | |

2.- Estudio según la edad.

| | | Menores de 35 años | | | | Igual o mayores de 35 años | | | |
|---------------|--------|------------------------------|-------|---------|--------|------------------------------|-------|---------|--------|
| | | sup media en meses, | IC | % vivos | p= | sup media en meses, | IC | % vivos | p= |
| sexo | hombre | 54 | 50-57 | 86 | 0,753 | 37 | 30-43 | 68 | 0,841 |
| | mujer | 58 | 50-65 | 80 | | 41 | 30-51 | 59 | |
| grupo riesgo | AD | 58 | 53-63 | 83 | 0,382 | 40 | 34-46 | 83 | 0,138 |
| | HE | 54 | 46-61 | 84 | | 35 | 27-43 | 57 | |
| fase | I | 62 | 56-66 | 98 | <0,005 | | | 100 | <0,005 |
| | II | 70 | 65-76 | 93 | | 58 | 47-70 | 89 | |
| | III | 33 | 28-37 | 50 | | 25 | 21-30 | 43 | |
| anemia | no | 66 | 61-70 | 90 | <0,005 | 51 | 42-59 | 80 | <0,005 |
| | sí | 34 | 27-40 | 46 | | 22 | 16-28 | 31 | |
| leucopenia | no | 58 | 55-61 | 93 | <0,005 | 49 | 41-57 | 77 | <0,005 |
| | sí | 45 | 37-52 | 60 | | 24 | 17-30 | 45 | |
| neutropenia | no | 64 | 54-68 | 88 | <0,005 | 46 | 39-54 | 73 | 0,005 |
| | sí | 31 | 23-39 | 46 | | 24 | 17-30 | 42 | |
| plaquetopenia | no | 62 | 57-67 | 86 | 0,017 | 36 | 30-42 | 71 | 0,681 |
| | sí | 47 | 43-52 | 81 | | 44 | 31-56 | 62 | |
| elevación VSG | no | 67 | 61-73 | 93 | <0,005 | 57 | 48-67 | 85 | <0,005 |
| | sí | 36 | 30-41 | 55 | | 27 | 22-33 | 82 | |
| hipocolest, | no | 54 | 50-57 | 84 | 0,388 | 50 | 41-59 | 76 | 0,002 |
| | sí | 58 | 50-67 | 84 | | 26 | 20-31 | 51 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------|----|-------|-----|--------|----|-------|-----|--------|
| hipertriglice, | no | 61 | 56-66 | 87 | <0,005 | 42 | 35-49 | 66 | 0,339 |
| | sí | 39 | 31-48 | 67 | | 29 | 20-39 | 66 | |
| hipoalbumin, | no | 60 | 55-65 | 85 | 0,007 | 45 | 38-52 | 71 | <0,005 |
| | sí | 30 | 17-43 | 73 | | 19 | 12-26 | 46 | |
| linfopenia | no | 65 | 60-70 | 91 | <0,005 | 51 | 42-59 | 76 | <0,005 |
| | sí | 31 | 27-36 | 50 | | 24 | 18-30 | 46 | |
| dism de CD8 | no | 66 | 60-72 | 92 | <0,005 | 52 | 43-61 | 80 | <0,005 |
| | sí | 45 | 41-50 | 70 | | 26 | 20-31 | 51 | |
| valor, ADA | normal | 61 | 56-65 | 95 | 0,008 | 40 | 29-51 | 61 | 0,376 |
| | medio | 53 | 40-57 | 88 | | 44 | 32-52 | 66 | |
| | alto | 49 | 45-54 | 79 | | 29 | 24-35 | 68 | |
| valor b-2-m | normal | | | 100 | <0,005 | | | 100 | 0,005 |
| | medio | 61 | 58-63 | 96 | | 53 | 42-64 | 76 | |
| | alto | 43 | 41-50 | 72 | | 29 | 24-34 | 58 | |
| hiper IgA | no | 65 | 60-70 | 91 | <0,005 | 49 | 41-57 | 75 | 0,001 |
| | sí | 32 | 27-37 | 54 | | 24 | 19-29 | 46 | |
| hiper IgM | no | 57 | 50-64 | 81 | 0,040 | 48 | 40-57 | 68 | 0,013 |
| | sí | 55 | 51-59 | 88 | | 27 | 21-33 | 63 | |
| hiper IgG | no | 54 | 50-59 | 86 | 0,665 | 44 | 34-54 | 73 | 0,122 |
| | sí | 59 | 52-66 | 84 | | 37 | 22-44 | 63 | |

3.- Estudio según el sexo.

| | | Hombres | | | | mujeres | | | |
|---------------|------|------------------------------|-------|---------|--------|------------------------------|-------|---------|--------|
| | | sup media en meses, | IC | % vivos | p= | sup media en meses, | IC | % vivos | p= |
| grupo riesgo | AD | 53 | 49-56 | 85 | 0,024 | 54 | 46-62 | 77 | 0,377 |
| | HE | 41 | 32-49 | 69 | | 47 | 40-55 | 73 | |
| edad | <35 | 54 | 50-57 | 86 | <0,005 | 58 | 50-65 | 80 | 0,006 |
| | =>35 | 37 | 30-43 | 68 | | 41 | 30-51 | 59 | |
| fase | I | 64 | 63-66 | 99 | <0,005 | 60 | 53-67 | 97 | <0,005 |
| | II | 59 | 55-63 | 93 | | 71 | 64-77 | 91 | |
| | III | 31 | 26-36 | 52 | | 30 | 26-35 | 35 | |
| anemia | no | 56 | 53-59 | 90 | <0,005 | 63 | 56-71 | 85 | <0,005 |
| | sí | 23 | 17-29 | 34 | | 35 | 29-41 | 48 | |
| leucopenia | no | 56 | 53-60 | 90 | <0,005 | 58 | 51-65 | 88 | 0,002 |
| | sí | 35 | 24-42 | 56 | | 44 | 35-54 | 55 | |
| neutropenia | no | 55 | 51-58 | 95 | <0,005 | 59 | 52-66 | 80 | 0,002 |
| | sí | 25 | 19-32 | 87 | | 35 | 24-45 | 42 | |
| plaquetopenia | no | 52 | 49-56 | 83 | 0,168 | 55 | 48-63 | 76 | 0,454 |
| | sí | 47 | 42-52 | 83 | | 51 | 42-60 | 75 | |
| elevación VSG | no | 58 | 55-61 | 92 | <0,005 | 67 | 59-76 | 90 | <0,005 |
| | sí | 32 | 26-38 | 56 | | 36 | 30-42 | 50 | |
| hipocolest, | no | 53 | 49-57 | 84 | 0,027 | 54 | 47-60 | 78 | 0,340 |
| | sí | 48 | 42-53 | 79 | | 52 | 41-63 | 74 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------|----|-------|-----|--------|----|-------|-----|--------|
| hipertriglice, | no | 52 | 49-55 | 84 | 0,001 | 57 | 50-64 | 78 | 0,033 |
| | sí | 40 | 30-50 | 68 | | 34 | 27-41 | 64 | |
| hipoalbumin, | no | 52 | 49-55 | 84 | <0,005 | 56 | 50-63 | 78 | 0,003 |
| | sí | 22 | 16-28 | 60 | | 27 | 14-41 | 60 | |
| linfopenia | no | 58 | 55-61 | 92 | <0,005 | 60 | 53-67 | 83 | <0,005 |
| | sí | 28 | 23-32 | 47 | | 32 | 26-37 | 50 | |
| dism de CD8 | no | 57 | 54-60 | 91 | <0,005 | 63 | 54-72 | 87 | 0,002 |
| | sí | 41 | 35-46 | 66 | | 44 | 38-50 | 65 | |
| valor, ADA | normal | 55 | 48-62 | 85 | 0,251 | 46 | 39-53 | 84 | 0,071 |
| | medio | 51 | 46-56 | 85 | | 54 | 45-64 | 82 | |
| | alto | 49 | 45-54 | 79 | | 42 | 36-49 | 68 | |
| valor b-2-m | normal | | | 100 | <0,005 | | | 100 | 0,001 |
| | medio | 60 | 57-63 | 95 | | 61 | 55-67 | 88 | |
| | alto | 44 | 39-48 | 71 | | 41 | 35-46 | 61 | |
| hiper IgA | no | 57 | 54-60 | 91 | <0,005 | 58 | 50-66 | 92 | <0,005 |
| | sí | 29 | 24-34 | 52 | | 33 | 26-41 | 50 | |
| hiper IgM | no | 49 | 45-54 | 80 | 0,205 | 55 | 46-65 | 76 | 0,999 |
| | sí | 53 | 48-57 | 85 | | 48 | 42-55 | 77 | |
| hiper IgG | no | 54 | 49-59 | 84 | 0,191 | 43 | 36-50 | 81 | 0,813 |
| | sí | 51 | 47-55 | 81 | | 55 | 47-63 | 75 | |

4.- Estudio según la fase de la enfermedad:

| | | Fase I | | fase II | | fase III | |
|----------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
| | | sup media en meses/% vivos | p= | sup media en meses/% vivos | p= | sup media en meses/% vivos | p= |
| sexo | hombre | 64/99 | 0,655 | 59/93 | 0,931 | 31/52 | 0,947 |
| | mujer | 60/97 | | 71/91 | | 30/35 | |
| edad | <35 | 62/98 | 0,729 | 70/93 | 0,219 | 33/50 | 0,064 |
| | =>35 | -/100 | | 58/89 | | 25/43 | |
| grupo riesgo | AD | 61/98 | 0,827 | 69/92 | 0,117 | 33/52 | 0,001 |
| | HE | -/100 | | -/100 | | 20/33 | |
| anemia | no | 63/98 | 0,840 | 73/96 | <0,005 | 34/60 | 0,007 |
| | sí | -/100 | | 38/64 | | 25/27 | |
| leucopenia | no | 63/98 | 0,862 | 69/94 | 0,488 | 35/57 | 0,010 |
| | sí | -/100 | | 64/88 | | 27/42 | |
| neutropenia | no | 63/98 | 0,920 | 72/62 | <0,005 | 32/52 | 0,069 |
| | sí | -/100 | | 33/95 | | 26/40 | |
| plaquetopenia | no | 62/98 | 0,679 | 68/97 | 0,182 | 29/37 | 0,400 |
| | sí | -/100 | | 68/90 | | 33/58 | |
| elevación VSG | no | 62/98 | 0,556 | 72/95 | <0,005 | 41/70 | <0,005 |
| | sí | -/100 | | 52/84 | | 26/33 | |
| hipocolest, | no | 64/98 | 0,377 | 65/95 | 0,268 | 32/50 | 0,199 |
| | sí | 55/98 | | 69/91 | | 27/43 | |
| hipertriglice, | no | 63/99 | <0,005 | 70/93 | 0,930 | 32/49 | 0,203 |
| | sí | 49/90 | | 60/94 | | 25/41 | |

| | | | | | | | |
|--------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| hipoalbumin, | no | 63/98 | 0,862 | 71/94 | 0,039 | 32/48 | 0,008 |
| | sí | -/100 | | 33/80 | | 20/45 | |
| linfopenia | no | 63/98 | | 69/92 | 0,841 | 37/57 | 0,007 |
| | sí | | | 50/93 | | 25/40 | |
| dism de CD8 | no | 62/98 | 0,496 | 69/92 | 0,408 | 38/60 | 0,009 |
| | sí | -/100 | | 60/96 | | 26/42 | |
| valor, ADA | normal | -/100 | 0,678 | -/100 | 0,445 | 24/30 | 0,091 |
| | medio | 55/98 | | 65/94 | | 37/53 | |
| | alto | 56/98 | | 60/93 | | 28/45 | |
| valor b-2-m | normal | -/100 | 0,350 | -/100 | 0,196 | | 0,551 |
| | medio | -/100 | | 67/97 | | 30/65 | |
| | alto | 55/95 | | 58/91 | | 30/42 | |
| hiper IgA | no | 63/99 | <0,005 | 74/96 | <0,005 | 36/55 | 0,007 |
| | sí | 48/90 | | 43/78 | | 23/35 | |
| hiper IgM | no | 64/98 | 0,971 | 72/95 | 0,539 | 28/41 | 0,116 |
| | sí | 56/98 | | 61/94 | | 33/52 | |
| hiper IgG | no | -/100 | 0,205 | 62/94 | 0,676 | 28/45 | 0,385 |
| | sí | 57/97 | | 72/94 | | 31/47 | |

RESULTADOS**ESTUDIO SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTUDIO DE HEPATITIS**

Estudio de series temporales. Método de Kaplan-Meier. Estadístico Log Rank:

| variable | grupo | supervivencia media en meses | IC al 95% de la supervivencia media | % de vivos | p= |
|---------------|-------|------------------------------------|---|------------|--------|
| Hep B HBsAg - | no | 54 | 47-61 | 81 | 0,6014 |
| | sí | 57 | 52-62 | 81 | |
| Hep B HBsAg + | no | 57 | 53-62 | 81 | 0,9856 |
| | sí | 52 | 42-62 | 83 | |
| Hep C | no | 46 | 40-52 | 71 | 0,0148 |
| | sí | 59 | 54-64 | 84 | |

SUPERVIVENCIA EN ENFERMOS A PARTIR DE LA EXPRESION DE SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Estudio de series temporales. Método de Kaplan-Meier. Estadístico Log Rank:

| presencia | | supervivencia media en meses | IC 95% supervivencia media | % vivos | p= |
|-------------|----|---------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| adenopatías | no | 50 | 46-54 | 77 | 0,009 |
| | sí | 64 | 56-72 | 89 | |
| muguet | no | 57 | 53-61 | 81 | 0,0132 |
| | sí | 36 | 30-43 | 70 | |
| dermatitis | no | 57 | 52-61 | 81 | 0,0088 |
| | sí | 31 | 20-41 | 60 | |
| s. const | no | 57 | 53-62 | 82 | 0,0006 |
| | sí | 36 | 27-45 | 62 | |
| astenia | no | 57 | 53-62 | 82 | 0,0006 |
| | sí | 36 | 27-45 | 62 | |
| pérd peso | no | 57 | 53-62 | 82 | <0,0005 |
| | sí | 21 | 15-26 | 33 | |
| diarrea | no | 56 | 52-61 | 81 | <0,0005 |
| | sí | 16 | 9-22 | 25 | |
| herpes | no | 56 | 52-60 | 80 | 0,6148 |
| | sí | 25 | 18-32 | 80 | |

| | | | | | |
|---------------|----|----|-------|----|---------|
| TBC pulm | no | 56 | 52-61 | 80 | 0,0412 |
| | sí | 27 | 15-39 | 50 | |
| TBC disem | no | 56 | 52-61 | 80 | 0,0522 |
| | sí | 30 | 18-42 | 33 | |
| pneum carinii | no | 57 | 53-61 | 81 | <0,0005 |
| | sí | 15 | 5-25 | 25 | |
| toxplas cebr | no | 57 | 52-61 | 81 | 0,0001 |
| | sí | 21 | 7-29 | 0 | |
| neum bact | no | 56 | 52-60 | 80 | 0,6527 |
| | sí | 51 | 47-54 | 87 | |

SUPERVIVENCIA ESPERADA EN ENFERMOS A PARTIR DE LA EXPRESION DE SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS.

Comparación entre mortalidad al cerrar el estudio y manifestaciones clínicas al entrar o durante el seguimiento.

Prueba de X².

| | | % vivos | % muertos | p= |
|-------------|----|---------|-----------|----------|
| adenopatías | no | 74.7 | 25.3 | 0.00921 |
| | sí | 84.6 | 15.4 | |
| muguet | no | 91.5 | 8.5 | <0.00005 |
| | sí | 64.1 | 35.9 | |
| dermatitis | no | 83.2 | 16.8 | 0.00014 |
| | sí | 62.1 | 37.9 | |
| s. const | no | 93.7 | 6.3 | <0.00005 |
| | sí | 54.3 | 45.7 | |
| astenia | no | 94.1 | 5.9 | <0.00005 |
| | sí | 52.4 | 47.6 | |
| pérd peso | no | 92.1 | 7.9 | <0.00005 |
| | sí | 32.2 | 67.8 | |
| diarrea | no | 82.2 | 17.8 | 0.00002 |
| | sí | 42.1 | 57.9 | |

| | | | | |
|-----------------|----|------|------|-----------|
| herpes | no | 83.8 | 16.2 | 0.00008 |
| | sí | 64.0 | 36.0 | |
| TBC pulm | no | 83.5 | 16.5 | 0.00001 |
| | sí | 57.7 | 42.3 | |
| TBC disem | no | 83.3 | 16.7 | <0.00005 |
| | sí | 52.5 | 47.5 | |
| pneum carinii | no | 85.9 | 14.1 | <0.00005 |
| | sí | 28.6 | 71.4 | |
| toxplas cebr | no | 83.3 | 16.7 | <0.00005* |
| | sí | 20.0 | 80.0 | |
| neum bact | no | 82.3 | 17.7 | 0.03430 |
| | sí | 71.6 | 28.4 | |
| neum bact repet | no | 82.3 | 17.7 | <0.00005* |
| | sí | 31.3 | 68.8 | |

* Prueba exacta de Fischer. Resto X2.

ESTUDIO MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA CON FACTORES CLINICOS

Estudio multivariante. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox:

Descripción del modelo con todas las variables. Modelo definitivo.

| Codificador del parámetro | | | |
|---------------------------|------------------------------------|------|-------|
| | Valor | Freq | (1) |
| ADE | adenopatías al diagnóstico | | |
| | no | 339 | ,000 |
| | sí | 113 | 1,000 |
| MUG | muguet oral al diagnóstico | | |
| | no | 415 | ,000 |
| | sí | 37 | 1,000 |
| DER | dermatitis al diagnóstico | | |
| | no | 437 | ,000 |
| | sí | 15 | 1,000 |
| SIN | sdme constitucional al diagnóstico | | |
| | no | 415 | ,000 |
| | sí | 37 | 1,000 |
| AST | astenia al diagnóstico | | |
| | no | 415 | ,000 |
| | sí | 37 | 1,000 |
| PER | pérdida de peso al diagnóstico | | |
| | no | 437 | ,000 |
| | sí | 15 | 1,000 |
| DIA | diarrea al diagnóstico | | |
| | no | 448 | ,000 |
| | sí | 4 | 1,000 |
| | Valor | Freq | (1) |

HER herpes al diagnóstico
no 447 ,000
sí 5 1,000

Valor Freq (1)
TBCP TBC pulmonar al diagnóstico
no 448 ,000
sí 4 1,000

Valor Freq (1)
TBCD TBC diseminada al diagnóstico
no 449 ,000
sí 3 1,000

Valor Freq (1)
NEU neumonía por pneumocistis carinii al diagnóstico
no 444 ,000
sí 8 1,000

Valor Freq (1)
TOX toxoplasmosis cerebral al diagnóstico
no 449 ,000
sí 3 1,000

Valor Freq (1)
BAC neumonía bacteriana al diagnóstico
no 444 ,000
sí 8 1,000

445 Casos válidos para el análisis

Dependiente Variable: SUPERV meses supervivencia

----- Variables en la ecuación -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R | Exp(B) |
|----------|--------|--------|--------|----|-------|--------|--------|
| ADE | -,8974 | ,3342 | 7,2102 | 1 | ,0072 | -,0749 | ,4076 |
| MUG | ,7023 | ,3676 | 3,6503 | 1 | ,0561 | ,0421 | 2,0184 |
| DER | 1,0240 | ,4857 | 4,4444 | 1 | ,0350 | ,0513 | 2,7844 |
| AST | ,7163 | 1,1207 | ,4085 | 1 | ,5227 | ,0000 | 2,0468 |
| PER | 1,6662 | ,6390 | 6,7998 | 1 | ,0091 | ,0719 | 5,2920 |
| DIA | ,7829 | ,7968 | ,9655 | 1 | ,3258 | ,0000 | 2,1879 |
| HER | ,6315 | 1,0360 | ,3716 | 1 | ,5421 | ,0000 | 1,8805 |
| TBCP | ,1001 | ,8033 | ,0155 | 1 | ,9008 | ,0000 | 1,1053 |
| TBCD | -,0707 | ,8479 | ,0070 | 1 | ,9335 | ,0000 | ,9317 |
| NEU | 1,7039 | ,5818 | 8,5768 | 1 | ,0034 | ,0841 | 5,4954 |
| TOX | 1,3854 | ,6977 | 3,9431 | 1 | ,0471 | ,0457 | 3,9964 |
| BAC | -,9839 | 1,0443 | ,8876 | 1 | ,3461 | ,0000 | ,3738 |

El modelo final es el siguiente:

| ----- Variables en la ecuación ----- | | | | | | |
|--------------------------------------|--------|----------|----------|----|-------|--------|
| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R |
| ADE | -,7330 | ,3162 | 5,3737 | 1 | ,0204 | -,0603 |
| DER | 1,2348 | ,4388 | 7,9170 | 1 | ,0049 | ,0798 |
| PER | 1,7605 | ,3649 | 23,2708 | 1 | ,0000 | ,1513 |
| NEU | 1,9330 | ,4496 | 18,4838 | 1 | ,0000 | ,1332 |
| TOX | 1,3156 | ,6225 | 4,4672 | 1 | ,0346 | ,0515 |
| 95% CI del Exp(B) | | | | | | |
| Variable | Exp(B) | inferior | superior | | | |
| ADE | ,4805 | ,2585 | ,8929 | | | |
| DER | 3,4376 | 1,4545 | 8,1246 | | | |
| PER | 5,8151 | 2,8439 | 11,8902 | | | |
| NEU | 6,9102 | 2,8628 | 16,6803 | | | |
| TOX | 3,7271 | 1,1003 | 12,6245 | | | |

Los pacientes presentan un pronóstico más desfavorable si al entrar en seguimiento no presentan adenopatías, presentan dermatitis o pérdida de peso, neumonía por pneumocistis carinii o toxoplasmosis cerebral.

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.**ESTUDIO MULTIVARIANTE DE TODOS LOS FACTORES:**

Estudio multivariante de supervivencia. Modelo final incluyendo todos los factores pronósticos identificados en los estudios anteriores. Modelo definitivo.

Codificación del parámetro

| | Valor | Freq | (1) | (2) |
|------|----------------|------|-------|-------|
| FASE | fase infección | | | |
| | 1 | 143 | ,000 | ,000 |
| | 2 | 142 | 1,000 | ,000 |
| | 3 | 132 | ,000 | 1,000 |

| | Valor | Freq | (1) |
|-----|----------------------------|------|-------|
| ADE | adenopatías al diagnóstico | | |
| | no | 313 | ,000 |
| | sí | 104 | 1,000 |

| | Valor | Freq | (1) |
|-----|---------------------------|------|-------|
| DER | dermatitis al diagnóstico | | |
| | no | 404 | ,000 |
| | sí | 13 | 1,000 |

| | Valor | Freq | (1) |
|-----|--------------------------------|------|-------|
| PER | pérdida de peso al diagnóstico | | |
| | no | 402 | ,000 |
| | sí | 15 | 1,000 |

| | Valor | Freq | (1) |
|-----|--|------|-------|
| NEU | neumonía por pneumocistis carinii al diagnóstico | | |
| | no | 410 | ,000 |
| | sí | 7 | 1,000 |

| | Valor | Freq | (1) |
|-----|---------------------------------------|------|-------|
| TOX | toxoplasmosis cerebral al diagnóstico | | |
| | no | 414 | ,000 |
| | sí | 3 | 1,000 |

410 Casos válidos para el análisis

Dependiente Variable: SUPERV meses supervivencia

----- Variables en la ecuación -----

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R |
|----------|--------|-----------|---------|----|-------|-------|
| ADE | -,1702 | ,3397 | ,2511 | 1 | ,6163 | ,0000 |
| DER | 1,4678 | ,5085 | 8,3323 | 1 | ,0039 | ,0871 |
| PER | ,0267 | ,3958 | ,0046 | 1 | ,9462 | ,0000 |
| NEU | ,3296 | ,5334 | ,3818 | 1 | ,5366 | ,0000 |
| TOX | 1,3754 | ,6185 | 4,9447 | 1 | ,0262 | ,0594 |
| B2MICRO | ,6315 | ,1092 | 33,4720 | 1 | ,0000 | ,1941 |
| IGA | ,0014 | 3,941E-04 | 12,7105 | 1 | ,0004 | ,1132 |
| FASE | | | 46,8464 | 2 | ,0000 | ,2265 |
| FASE (1) | ,5747 | ,8207 | ,4904 | 1 | ,4838 | ,0000 |
| FASE (2) | 3,0083 | ,7301 | 16,9760 | 1 | ,0000 | ,1339 |

| Variable | Exp(B) | 95% CI para Exp(B) | |
|----------|---------|--------------------|----------|
| | | inferior | superior |
| ADE | ,8435 | ,4334 | 1,6415 |
| DER | 4,3397 | 1,6019 | 11,7570 |
| PER | 1,0271 | ,4728 | 2,2309 |
| NEU | 1,3904 | ,4888 | 3,9551 |
| TOX | 3,9566 | 1,1772 | 13,2988 |
| B2MICRO | 1,8804 | 1,5183 | 2,3290 |
| IGA | 1,0014 | 1,0006 | 1,0022 |
| FASE (1) | 1,7766 | ,3557 | 8,8743 |
| FASE (2) | 20,2525 | 4,8416 | 84,7160 |

El modelo final es el siguiente:

| Variable | B | S.E. | Wald | df | Sig | R |
|----------|---------|--------------------|----------|----|-------|-------|
| DER | 1,5228 | ,4953 | 9,4513 | 1 | ,0021 | ,0944 |
| TOX | 1,3659 | ,6111 | 4,9967 | 1 | ,0254 | ,0599 |
| B2MICRO | ,6258 | ,0977 | 41,0272 | 1 | ,0000 | ,2162 |
| IGA | ,0015 | 3,610E-04 | 17,2454 | 1 | ,0000 | ,1351 |
| FASE | | | 50,6374 | 2 | ,0000 | ,2363 |
| FASE (1) | ,5348 | ,8212 | ,4242 | 1 | ,5148 | ,0000 |
| FASE (2) | 3,0334 | ,7286 | 17,3318 | 1 | ,0000 | ,1355 |
| Variable | Exp(B) | 95% CI para Exp(B) | | | | |
| | | inferior | superior | | | |
| DER | 4,5851 | 1,7367 | 12,1052 | | | |
| TOX | 3,9193 | 1,1832 | 12,9822 | | | |
| B2MICRO | 1,8697 | 1,5439 | 2,2643 | | | |
| IGA | 1,0015 | 1,0008 | 1,0022 | | | |
| FASE (1) | 1,7072 | ,3414 | 8,5360 | | | |
| FASE (2) | 20,7681 | 4,9794 | 86,6188 | | | |

Los pacientes HIV presentan un pronóstico significativamente peor si presentan en el momento de estudio dermatitis, toxoplasmosis cerebral, elevación de b-2-m, elevación IgA y una fase avanzada de la enfermedad. Cada uno de estos factores es un factor pronóstico independiente que aporta información significativa.

El resto de factores pronósticos identificados en los estudios anteriores tienen significación pronóstica en estudios bivariantes o multivariantes pero pierden su significación en el modelo global.

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA
INFECCIÓN VIH-1 EN LA REGIÓN
SANITARIA DE LLEIDA**

JESÚS PÉREZ MUR

TESIS DOCTORAL, 1.997

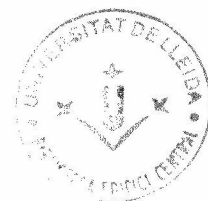
Universitat de Lleida
Registre General

10 NOV. 1997

E: 6790

S:

Departamento de Medicina, Universidad de Lleida.



DIRECTORES:

MANUEL RUBIO CABALLERO y MIQUEL FALGUERA SACREST

Departamento de Medicina, Universidad de Lleida.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de
Vilanova de Lleida.

(043)
"1997"
PER

DISCUSIÓN

Para hacer un breve y necesario recordatorio de como la infección por el VIH-1 influye de un modo funesto y gravoso en nuestra sociedad, al ser uno de los problemas de salud más importantes en la actualidad, basta con hacer recensión de las causas de mortalidad que se dan, sobre todo en la población joven adulta (216,217). En 1993 nuestros jóvenes, entendiendo por tales los individuos de edad comprendida entre los 20 y los 35 años, murieron más que 10 años atrás (216). Estos datos son inquietantes: A principios de la década de los años 80, de cada 100.000 jóvenes, 6 no llegaban a los 35 años. En los primeros años de la década de los 90, 12 de cada 100.000 individuos no alcanzarán los 35 años de vida (217). Las causas de este aumento de la mortalidad en los individuos de 20 a 35 años, son principalmente 3: 1ª. La infección por el V.I.H.-1. 2ª. Las drogas de consumo parenteral. 3ª. Los accidentes de tráfico(216,217). Estamos en disposición de afirmar que las drogas son la principal causa de muerte entre los sujetos con edad entre los 15 y los 34 años, y que el SIDA es el primer responsable del fallecimiento en la población comprendida entre los 25 y los 34 años. Esta diferenciación es de escasa significación por la imbricación que ambos problemas sanitarios tienen, puesto que más del 50% de los casos de SIDA se dan entre los adictos a drogas por vía parenteral. Análogos datos se observan fuera de nuestras fronteras. El aumento de la mortalidad entre los jóvenes a causa del SIDA es un hecho rigurosamente constatado, por poner 2 ejemplos, en los Estados Unidos de América y en Inglaterra(217). En España, el problema adquiere mayor relevancia, puesto que en nuestro país, la incidencia del SIDA es considerablemente superior a la del resto de los países Occidentales, con la tasa más alta de Europa Occidental. En 1.994 se informó de una tasa de incidencia de 185.2 por millón de habitantes (217), distanciándose más cada

año de la media europea, puesto que en 1.992 y en 1.993 la tasa era un 30% superior, mientras que en 1.994 esta tasa es 53.2% superior a dicha media.

Estos datos, justifican por si solos los esfuerzos que se han llevado, se llevan y deberán llevarse a cabo, para conocer mejor la evolución natural de esta enfermedad, las características epidemiológicas, clínicas y biológicas que se producen y que caracterizan a sus diferentes fases, y aquellas que puedan influir en su mortalidad, asociándose a una deficiente o rápida evolución de esta gravísima dolencia.

Los estudios de la HISTORIA NATURAL de la enfermedad, han dado como resultado que, según que evolución presente la enfermedad, podemos agrupar a los pacientes en 3 tipos (64,218) :

1º.- Los progresores lentos: Se definen como aquellos pacientes con más de 8-10 años de infección demostrada por el VIH-1, con ausencia de síntomas clínicos relacionados con la inmunodeficiencia, y con cifras de L.T. CD-4 siempre superiores a 500 cel./ ml. en ausencia de tratamiento antirretroviral. En diversos estudios, se informa que el porcentaje de pacientes que presentan esta evolución suele ser del 5-10% (64,218). Hay estudios en los que este porcentaje es del 2-5% (219,220,221).

2º.- Los progresores rápidos: Estos vienen definidos por ser pacientes con menos de 5 años de infección conocida por el VIH-1, con cifras de linfocitos T CD-4 menores de 200 cel./ml., en ausencia de otras causas de linfopenia. El porcentaje de pacientes que presentan esta infección suele ser, en las diversas series, del 5-10% (64,218).

Ambos son criterios definidos y propuestos por el grupo Europeo para el estudio de la progresión lenta de la infección por el VIH-1, una acción concertada por la comunidad Europea y aprobada en 1.995.

3º.- El 80-90% de los pacientes infectados por el VIH-1, presentarán una progresión a SIDA a los 10 años de la primoinfección, siendo esta la forma evolutiva más comúnmente observada (64).

Hasta la actualidad, las circunstancias que determinan la diferente velocidad de progresión de la infección por el VIH-1 a SIDA, no son conocidas con exactitud. De forma global pueden ser agrupadas en 3 categorías (222) :

1ª.- Factores ambientales, de tipo infeccioso o no.

2ª.- Factores del propio huésped, en relación con la respuesta inmunológica que es capaz de desarrollar el paciente, o la susceptibilidad a la destrucción acelerada de linfocitos T CD-4, genéticamente marcada por la presencia de determinados fenotipos HLA . También por la edad, el estrés y el estado nutricional del huésped.

3ª.- Factores relacionados con la virulencia de la cepa viral infectante.

El análisis de estos factores, que pueden tener influencia en la evolución de la enfermedad, está justificado puesto que su conocimiento permitirá el manipularlos o potenciarlos, intentando de este modo prolongar la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH-1.

En nuestro trabajo, hemos desarrollado un estudio buscando conocer aquellos factores epidemiológicos, clínicos y biológicos que van asociados a la evolución de la enfermedad en nuestros enfermos.

En nuestra serie de enfermos infectados por el VIH-1, existe un claro predominio de aquellos que pertenecen al grupo de riesgo de los ADVP el 75.3%, hecho que está acorde con el de otras series desarrolladas en España, la mayoría, en las que hay un predominio de enfermos seropositivos contagiados por la vía de la drogadicción parenteral (99). El segundo grupo de riesgo más importante es el de los pacientes contagiados por vía heterosexual.

Nosotros contamos con 84 enfermos, un 18.7% del total de infectados, que se han contagiado por esta vía , con un papel cada vez más relevante, en cuanto a la incidencia de la enfermedad. Es de destacar el escaso número de pacientes homosexuales, el 3.1% del total de la serie, de que disponemos. Achacamos esta circunstancia a cuestiones demográficas o culturales, debido a que la mayoría de pacientes pertenecientes a este grupo de riesgo, deciden pasar sus controles médicos en centros hospitalarios fuera de nuestra demarcación, probablemente buscando el anonimato en otras ciudades más populosas situadas en la proximidad de nuestro núcleo urbano y que además tienen un papel muy importante como referencia, no solo para cuestiones sanitarias, con un gran influjo en nuestra cultura. Los otros grupos de riesgo, al igual que en los homosexuales, tienen una representación anecdótica en nuestra serie, probablemente por razones muy semejantes a las dichas para los enfermos homosexuales.

Como en el resto de estudios que se llevan a cabo en los países de nuestro entorno (99), predominan en nuestra serie los varones, con un 71% de hombres, frente a un 29% de mujeres.

Vamos pues a estudiar los diferentes factores pronósticos.

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS:

Hemos analizado:

- 1º. GRUPO DE RIESGO.
- 2º. EDAD AL DIAGNÓSTICO.
- 3º. SEXO.

1º.- GRUPO DE RIESGO

En diversos estudios llevados a cabo para conocer la influencia que la pertenencia a determinados grupos de riesgo para el contagio del VIH-1 tiene en la evolución posterior de la enfermedad, se informa que los pacientes infectados a partir de una transfusión de sangre, presentan una más rápida evolución a SIDA si la comparamos con la que presentan aquellos infectados a través de un contagio vía sexual, ya sea homo o heterosexual, o a través del consumo de drogas por vía parenteral (52,56). Estas diferencias, se han achacado a dos circunstancias: 1ª- A una mayor carga viral en el inóculo infectivo en el momento del contagio tras recibir una transfusión de sangre. 2ª- A una edad más avanzada en los pacientes receptores de la transfusión.

Así mismo, en un estudio realizado en un medio próximo al nuestro como es un centro hospitalario de la ciudad de Madrid (218), desde septiembre de 1.992 hasta marzo de 1.995, entre 1.785 pacientes, en los que se analizaron las características de los enfermos que cumplían criterios de progresores lentos y rápidos, se informó que la mayoría de los progresores lentos eran adictos a drogas por vía parenteral, mientras que el 75% de los progresores rápidos habían adquirido la infección a través de la vía sexual, ya sea homo o heterosexual. Las diferencias entre las supervivencias de ambos grupos de enfermos, no encontradas hasta entonces en ningún otro estudio, se han achacado, no a que la vía sexual conlleve un peor pronóstico por si misma, sino a un cambio en la virulencia de los virus infectantes que se ha producido con el paso del tiempo. En los inicios de esta pandemia, fue la población drogadicta la más expuesta a la infección por el VIH-1. Actualmente, debido sobre todo a la mentalización de esta población de riesgo, que ha adquirido el hábito de tomar precauciones y desarrollar medidas encaminadas a evitar el contagio de la enfermedad, con unos mayores cuidados por parte de los

drogadictos, limitando el intercambio de jeringuillas entre ellos y haciendo uso de otras vías distintas a la parenteral para la administración del producto tóxico, es la vía sexual la que ha adquirido una mayor relevancia epidemiológica, estando expuestos ahora los individuos susceptibles de ser infectados por la vía sexual, a cepas víricas con mayor virulencia, lo que puede explicar la diferente supervivencia que en dicho estudio se recoge (35,218). En otros trabajos la supervivencia entre los distintos grupos de riesgo son semejantes, sin encontrarse diferencias desde el punto de vista estadístico (100,223). Hay trabajos en los que los enfermos infectados por el consumo de drogas parenterales tienen mejor supervivencia que los homosexuales(99), relacionándose este dato con que en los homosexuales, la primera enfermedad indicadora de SIDA fue una neoplasia, y en el citado estudio se demuestra que este hecho conlleva un peor pronóstico vital si la comparación se hace con los enfermos que debutan en el SIDA con una infección oportunista.

En nuestro trabajo, centrándonos en los grupos de riesgo con más entidad por el volumen de pacientes que aportan como son los ADVP y los heterosexuales, la supervivencia media informada en los diferentes grupos de riesgo es distinta. En los drogadictos, esta supervivencia media es de 57 meses, mientras que en los pacientes contagiados por la vía heterosexual, es de 46 meses. En el análisis bivariado hay diferencias, que son significativas desde el punto de vista estadístico, entre las supervivencias de ambos grupos de riesgo. Estas diferencias se pierden al hacer el análisis multivariado, de lo que se deduce que, según nuestro estudio, la pertenencia a un determinado grupo de riesgo condiciona una peor supervivencia que es debida a algún otro factor. ¿Que factor puede explicarnos una peor evolución en nuestros pacientes heterosexuales?. Del análisis de los resultados se desprende que:

1º.- Nuestros pacientes drogadictos se diagnostican en etapas más tempranas de la enfermedad. El 70% de los enfermos ADVP tienen un diagnóstico inicial con una cifra de L.T.CD-4 superior a 200 cel. /ml. En los pacientes contagiados por vía heterosexual, este porcentaje es del 60%.

2º.- Los pacientes drogadictos son en su mayoría menores de 35 años, el 87%, mientras que sólo el 13% son mayores de 35 años al iniciar el estudio. En los pacientes heterosexuales, el porcentaje de enfermos con edad inferior a 35 años es del 58%, y tienen 35 o más años el 42% de los mismos.

Consideramos que este predominio de pacientes mayores de 35 años en la población contagiada vía sexual, en comparación con un porcentaje tan elevado de enfermos jóvenes en los ADVP, unido al predominio de las fases iniciales de la enfermedad en los drogadictos en el momento de iniciar el estudio, y a la mayor presencia de enfermos en fases avanzadas en los contagiados vía heterosexual, hacen que las diferencias de supervivencia entre ambos grupos de riesgo, sean favorables a los pacientes drogadictos, en 11 meses.

En el estudio por subgrupos epidemiológicos, al analizar la influencia que la pertenencia a un determinado grupo de riesgo tiene en la supervivencia, al estudiar a los enfermos según la edad, en el grupo de pacientes menores de 35 años, no se objetivan diferencias en la supervivencia entre los drogadictos y los heterosexuales y lo mismo sucede en el subgrupo de los pacientes con 35 años o más, dato que refuerza el planteamiento usado para justificar las diferencias existentes en el análisis bivariado. A igualdad de edad, la pertenencia a un determinado grupo de riesgo, no marca una supervivencia distinta. En el análisis de los subgrupos por sexos, en las mujeres, no se ven diferencias significativas en la supervivencia entre las drogadictas y las que se contagiaron por vía heterosexual, probablemente porque en ambos subgrupos

la distribución según la edad es muy parecida, pues el 90% de las mujeres drogadictas son menores de 35 años, y en las mujeres contagiadas por vía sexual, el 71% son menores de los 35 años. Esta distribución no se cumple en los hombres, predominando en los heterosexuales los mayores de 35 años, que representan un 61.54%. Esta diferente distribución según la edad podría explicar, pues, la diferencia en la supervivencia entre A.DVP y heterosexuales, a favor de los drogadictos.

En el análisis de este factor por el número de linfocitos T CD-4, vemos que el grupo de riesgo no influye en la supervivencia de los pacientes con poblaciones linfocitarias superiores a 200 L.T. CD-4/ ml.. En cambio, cuando los linfocitos T CD-4 son menores de 200 cel./ml., resulta que los contagiados por la vía heterosexual tienen una menor supervivencia, de 13 meses. Haciendo el mismo razonamiento que hasta ahora, vemos que en los pacientes con menos de 200 L.T. CD-4, en los ADVP predominan los individuos con menos de 35 años (81.13%), y en los heterosexuales predominan los mayores de 35 años (68.42%) lo que puede explicarnos las diferencias que se dan en la supervivencia entre ambos colectivos.

Por lo tanto, a la vista de estos resultados, podemos concluir que la pertenencia a un determinado grupo de riesgo para el contagio del VIH-1 no va a influir en la evolución posterior de la enfermedad, debiéndose las diferencias halladas en nuestro estudio respecto a las supervivencias de los distintos subgrupos en los análisis bivariados y multivariantes por subgrupos, básicamente a 2 circunstancias: 1º. A la edad más avanzada de los enfermos heterosexuales en el momento del diagnóstico, en comparación con la edad más temprana en que son diagnosticados los pacientes drogadictos. 2º. A que los pacientes drogadictos son diagnosticados en fases iniciales de la enfermedad, mientras

que los pacientes heterosexuales se diagnostican cuando la situación inmunitaria está más deteriorada.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPO DE RIESGO.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA | IC AL 95% DE LA | % DE MUERTOS | P= |
|-----------------|----------|----------------|-------------------|--------------|--------|
| | | MEDIA EN MESES | SUPERVIVEN. MEDIA | | |
| GRUPO DE RIESGO | A.D.V.P. | 57 | 53-62 | 16.2 | 0.0084 |
| | HETERO | 46 | 39-52 | 28.6 | |

2º.- EDAD AL DIAGNÓSTICO:

El factor "edad del paciente" en el momento de ser diagnosticado como infectado por el VIH-1, está ampliamente aceptado como un dato que va a marcar la evolución de la historia natural de esta infección .

Son muchos los trabajos publicados en los que se comprueba una peor evolución de la infección conforme el paciente muestra una edad más avanzada (27,52,64,100,218,223). Las causas que se argumentan son, básicamente, las relacionadas con la menor capacidad que tiene el sistema inmunitario de responder a la agresión del VIH-1, conforme el organismo envejece. Debemos recordar en este punto que un paciente infectado por este virus, sufre de modo permanente, y en cada fase de la enfermedad, la actividad replicativa viral continuada. En virtud de esta actividad replicativa, cada 6 horas la mitad de la población vírica plasmática se renueva, siendo este recambio vírico completo en 1-2 semanas(224). Esto se traduce en que diariamente se producen 5×10^9 nuevos virus, renovándose cada día, al menos el 30% de las partículas virales circulantes(225). En cuanto a la repercusión que esta

replicación vírica mantenida tiene en los linfocitos T CD-4, las cifras son espectaculares, pues cada 2 días la mitad de la población circulante de estas células se destruye y se regenera, lo que representa que cada día hay un recambio celular del orden de 2×10^9 linfocitos, lo que supone un índice de recambio de 10 a 100 veces superior al fisiológico (224,225).

Durante la evolución de la enfermedad, el paciente se encuentra en un delicado equilibrio entre la actividad replicativa viral y la capacidad de su sistema inmunitario de responder a esta actividad destructiva mediante el desarrollo de una respuesta protectora inmunitaria, celular sobre todo, con la producción de nuevas células linfocitarias (225). Con el paso del tiempo de infección, este equilibrio se romperá a favor del virus. Se producirá una elevación en la carga viral y una pérdida de linfocitos T CD-4, llegando inexorablemente a las fases finales de la enfermedad y a la muerte del paciente infectado. Es lógico suponer que el desarrollo de una respuesta inmunitaria, capaz de hacer frente a la infección por el VIH-1 y contener su crecimiento y multiplicación, con la producción de un mayor número de células linfocitarias cooperadoras, será más efectiva si el organismo enfermo es joven, puesto que, como hemos comentado, el funcionamiento de la inmunidad se ve mermado conforme avanza la edad biológica. Este deterioro funcional será más evidente en las situaciones de máximo requerimiento, como ocurre en la infección por el VIH-1.

En nuestro trabajo, hemos dividido a los pacientes en 2 grupos, según que su edad en el momento de entrar en el estudio, fuese menor de 35 años, o igual o superior a esta edad.

En el análisis univariante, observamos que en los enfermos con 35 años o más, se dan un mayor número de infectados que presentan datos biológicos alterados, con más pacientes que tienen anemia, neutropenia, linfopenia,

elevación de la VSG, hipocolesterolemia, hipoalbuminemia, cifras bajas de linfocitos T CD-8, y cifras elevadas de Ig. A y de Beta 2 microglobulina, datos estos que se han relacionado con un peor pronóstico de vida, y que nos indican y reflejan, un deterioro orgánico más acusado, en relación con la actividad destructiva viral, conforme la edad biológica avanza, siendo el organismo viejo más susceptible a la actividad lesiva del virus infectante.

En el análisis estadístico bivalente, comparativo de la supervivencia entre ambos grupos de pacientes, vemos que los enfermos con menos de 35 años tienen una supervivencia de 59 meses, superior a la supervivencia que muestran los de 35 años o más, que es de 41 meses, con diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. En el análisis multivalente, hecho junto con el resto de los factores pronósticos epidemiológicos, clínicos y biológicos, a pesar de la importante diferencia de vida en meses, constatada de casi 2 años, la edad pierde su significado estadístico, probablemente por la dependencia y la relación con los linfocitos T CD-4.

En el análisis de la supervivencia dividiendo a los pacientes por subgrupos, en el que hacemos según los grupos de riesgo, vemos que, en los pacientes drogadictos la supervivencia es mayor en los más jóvenes, de 58 meses, en comparación con la que presentan los drogadictos más mayores, que es de 40 meses, diferencias que no son despreciables desde el punto de vista clínico, pues son de 18 meses, pero que no llegan a ser diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. En los contagiados por vía heterosexual, estas diferencias en meses de supervivencia a favor de los más jóvenes, también se dan : En los jóvenes heterosexuales la supervivencia media es de 54 meses, y en los mayores es de 35 meses, alcanzando en este colectivo significado estadístico. Probablemente estas disimilitudes estadísticas se deban a que en el colectivo de los pacientes contagiados por vía heterosexual, las diferencias

respecto de la edad son más acusadas, ya que los de 35 o más años son una parte importante dentro de este colectivo, constituyen el 42% del total, y además hay un número nada despreciable de pacientes con edades avanzadas, de más de 50 años, a diferencia de los pacientes drogadictos donde la mayoría tienen menos de 35 años, el 87%, y raramente hay enfermos con más de 40 años; por lo que se establecen diferencias más importantes, en cuanto a la edad de diagnóstico de la enfermedad, en el grupo de riesgo de los contagiados por vía sexual.

Al dividir los pacientes según el sexo, resulta que, como es de esperar, tanto en los hombres como en las mujeres hay una peor supervivencia a una edad más avanzada.

Analizado este factor pronóstico en los subgrupos resultantes según la cifra de linfocitos T CD-4, se constata que la edad no marca una evolución distinta, con cifras de linfocitos T CD-4 semejantes, a cualquier nivel de las mismas.

A la vista de estos resultados, podemos resaltar en los pacientes de mayor edad, de 35 o más años, con infección por el VIH-1, 2 hechos: 1º. Van a presentar unos parámetros biológicos peores, más alterados, que reflejarán una mayor susceptibilidad a la acción patógena del VIH-1. 2º. La edad al momento de la entrada en el estudio, es un factor de riesgo, que marca una peor evolución en los pacientes mayores, estando en relación, probablemente, con una mayor susceptibilidad a la acción lesiva del virus infectante, entre otras causas, por una incapacidad del sistema inmunitario de mantener una suficiente respuesta regenerativa que viene marcada por el envejecimiento. Es la estrecha relación con la situación inmunitaria, lo que determina que este factor pronóstico epidemiológico no se muestre como independiente en los análisis de la supervivencia.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD AL DIAGNÓSTICO

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA | IC AL 95% DE LA | % DE MUERTOS | P= |
|-------------|------------|----------------|-------------------|--------------|----------|
| | | MEDIA EN MESES | SUPERVIVEN. MEDIA | | |
| EDAD AL | < 35 AÑOS | 59 | 55-64 | 15.5 | <0.00005 |
| DIAGNÓSTICO | >= 35 AÑOS | 41 | 34-47 | 34 | |

3º.- SEXO:

Hasta la actualidad nos consta que en ningún estudio se ha detectado, de un modo concluyente, que el hecho de ser hombre o mujer marque una peor evolución de la enfermedad por el VIH-1. Las diferencias que han podido encontrarse respecto a la supervivencia entre sexos, se han achacado a otras circunstancias diferentes a las del hecho de ser hombre o mujer.

En nuestro estudio, la supervivencia de los hombres ha resultado ser semejante a la de las mujeres, con 53 y 54 meses respectivamente. Esta igualdad se ha mantenido al estudiar la supervivencia según el sexo en los diferentes subgrupos, como son la pertenencia a un determinado grupo de riesgo, según que la edad fuese menor de 35 años o igual o superior a los 35 años, y también según los niveles de los linfocitos T CD-4, sin encontrar que la pertenencia a uno u otro sexo a igualdad de linfocitos T CD-4, marque una distinta evolución respecto a la supervivencia.

Por lo tanto, según nuestro estudio y de acuerdo con los estudios efectuados, el sexo de un paciente infectado por el VIH-1, no marca una evolución distinta de la enfermedad respecto de la supervivencia, no pudiendo pues considerarse como un factor pronóstico.

ESTUDIO SUPERVIVENCIA SEGÚN SEXO.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA | IC AL 95% DE LA | % DE MUERTOS | P= |
|----------|--------|----------------|-------------------|--------------|--------|
| | | MEDIA EN MESES | SUPERVIVEN. MEDIA | | |
| SEXO | HOMBRE | 51 | 47-54 | 17.8 | 0.8793 |
| | MUJER | 55 | 48-61 | 23.7 | |

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS:

Hemos analizado:

- 1º. LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.
- 2º. CANDIDIASIS ORAL.
- 3º. DERMATITIS SEBORREICA.
- 4º. HERPES ZOSTER.
- 5º. SÍNDROME CONSTITUCIONAL:
 - ASTENIA.
 - PÉRDIDA DE PESO.
 - DIARREA.
- 6º. TUBERCULOSIS PULMONAR.
- 7º. TUBERCULOSIS DISEMINADA.
- 8º. TOXOPLASMOSIS CEREBRAL.
- 9º. NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII.
- 10º. NEUMONÍA BACTERIANA.
- 11º. OTRAS COMPLICACIONES : RETINITIS POR CMV Y LMP
- 12º. HEPATOPATIA VIRAL .

Con este estudio pretendemos conocer la influencia que en la supervivencia, tienen los distintos eventos clínicos que suceden en nuestros pacientes infectados por el VIH-1. En la explicación seguiremos el orden previo.

1º. LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE (LGP) :

La propia patogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, o al menos lo conocido de ella hasta la actualidad, hacen del factor clínico que analizamos, un más que presumible dato informativo de la evolución de esta infección. Los datos que argumentamos a continuación, avalan este planteamiento.

Es sabido que el principal efecto deletéreo que este virus produce en el organismo se dirige hacia el sistema inmunitario, y que la célula diana principal del VIH-1, sobre la que ejerce su más importante efecto citopático, es el linfocito T CD-4. A los investigadores les llamó la atención que el virus solo se detectara, aun con técnicas muy sensibles, en 1 de cada 10.000 linfocitos T CD-4 durante las fases iniciales de la enfermedad, y en 1 de cada 40-100 células de este tipo, en las fases avanzadas de la enfermedad (12). Estos datos patogénicos no explicaban completamente la importante sintomatología clínica y la debacle inmunológica que supone el SIDA. De aquí se dedujo la necesidad de la existencia de otros compartimentos orgánicos, fuera del sanguíneo, y de otras células, que albergaran al virus (12). En la revisión que hacen Pantaleo et al (12,15), queda claro que es la infección del macrófago en los ganglios linfáticos, el hecho que proporciona la clave de la progresión silente de la enfermedad durante el largo periodo de tiempo que precede al desarrollo de las infecciones oportunistas y de otras complicaciones que definirán lo que conocemos como SIDA. Es sabido que los órganos linfoides son los reservorios

principales del VIH-1 durante el mayor tiempo de duración de esta infección (4). Dentro de estos órganos, son los ganglios linfáticos los que sirven de reservorio para un mayor volumen de virus infectante. Aquí, en los ganglios linfáticos, la carga viral es 10-100 veces superior a la plasmática, y es donde el virus persiste en su actividad replicativa (4). Hemos de recordar que los ganglios linfáticos tienen un papel fundamental en la respuesta defensiva inmune frente a gérmenes, pues poseen gran cantidad de linfocitos T y B, y ejercen de filtro de los microorganismos circulantes, reteniéndolos en su interior por la acción de las células dendríticas foliculares. En la infección por el VIH-1, es sobre todo en el ganglio linfático donde se produce la lucha entre el crecimiento y la replicación viral y la activación y proliferación linfocitaria defensiva (4). Esta lucha se establece durante un tiempo, produciéndose una tumefacción que hace detectable el ganglio a la palpación cutánea superficial. Al final se impone el VIH-1, destruyéndose la red folicular de células dendríticas ganglionares encargadas de atraparlo y cediendo la respuesta inflamatoria defensiva, con lo que se produce la desestructuración de la arquitectura del ganglio linfático, su desaparición a la palpación, y la posterior diseminación del virus (4), lo que se corresponde con las últimas fases evolutivas de la infección.

Hasta la actualidad, los diferentes trabajos publicados, que han estudiado la influencia de este marcador clínico en la evolución de la enfermedad, han variado en la interpretación de como este factor influye en dicha evolución. Inicialmente se apuntó que la presencia de linfadenopatía generalizada persistente se asociaba a una más rápida evolución de la enfermedad por el VIH-1(10,52,64). Posteriormente este concepto ha quedado obsoleto, pues se informa que el tener o no adenopatías no influye en la evolución de la enfermedad, asociándose la mala evolución con la desaparición de las mismas en un paciente que las presentaba previamente (64).

En nuestro trabajo, la presencia de linfadenopatía generalizada persistente, se ha asociado a una mejor supervivencia. Los pacientes que la presentan tienen una supervivencia media más prolongada, de 64 meses, en comparación con la de quienes no la presentan, cuya supervivencia es de 50 meses, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, en el análisis bivariado. Estas diferencias se mantienen al hacer el estudio multivariado, en el conjunto de los marcadores clínicos, aunque se pierden en el análisis multivariado global, el que se hace junto a los factores epidemiológicos y biológicos, lo que nos indica que el hecho de presentar adenopatías está en relación con otros parámetros. Efectivamente, según nuestros resultados, vemos que el hallazgo de LGP va asociado a datos de buen pronóstico vital. Así vemos que en los pacientes con poblaciones linfocitarias deprimidas, por debajo de 200 linfocitos T CD-4, la presencia de adenopatías es un hallazgo más infrecuente que en aquellos con 200 linfocitos T CD-4 o más, donde se observan en el doble de pacientes. Vemos que el porcentaje de enfermos que la presentan y que tienen una cifra de linfocitos T CD-4 inferior de 200/ml., es del 16.6%, mientras que este dato clínico se detecta en el 83.4% de nuestros enfermos con 200 o más linfocitos T CD-4, y dentro de estos, el 45.45% tienen 500 o más linfocitos T CD-4/ml. Así mismo, es también destacable que este dato clínico es más frecuente hallarlo en los pacientes más jóvenes, por debajo de 35 años. De los enfermos con este dato clínico, el 86% tienen menos de 35 años. En relación con estos datos, en nuestra serie la LGP es un hallazgo que se da sobre todo en los pacientes drogadictos, grupo de riesgo con mejor pronóstico vital que el de los heterosexuales, el 81% de los enfermos con este hallazgo pertenecen a este grupo de riesgo. La media de los linfocitos T CD-4 en los enfermos con linfadenopatía generalizada persistente es de 469.28, con una desviación estándar de ± 276.91 . Los extremos de la cifra de linfocitos T

CD-4, que presentan esta complicación es muy amplio, pues aunque en pocos, aparece también en pacientes con cifras muy bajas, pudiéndose relacionar esta presencia con posibles infecciones oportunistas que afectan a los ganglios linfáticos, no detectadas por tener cursos clínicos poco sintomáticos, y que son frecuentes y propias de estas situaciones inmunitarias deprimidas. En el otro extremo tenemos las situaciones inmunitarias conservadas, estando en estas circunstancias las linfadenopatías persistentes en relación con lo ya comentado al hablar sobre la patogenia.

Por lo tanto, a la vista de estos resultados podemos concluir que el hallazgo de la linfadenopatía generalizada persistente es un dato clínico de relativo buen pronóstico, que puede ser considerado como un factor de protección, que se detecta sobre todo en enfermos jóvenes y en fases iniciales de la enfermedad, es decir, que va unido a una situación inmunitaria conservada, lo que hace que se relacione con una mejor supervivencia, como cabría esperar tras repasar el papel que los ganglios linfáticos tienen en esta enfermedad.

En el análisis multivariante con el resto de factores pronósticos, este dato clínico no resulta independiente, probablemente por la estrecha relación que guarda con la situación inmunitaria reflejada por los linfocitos T CD-4.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE LGP

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|-------|
| LGP NO | 50 | 46-54 | 77 | 0.009 |
| LGP SI | 64 | 56-72 | 89 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA LGP

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|---------|--------|--------|----------|
| LGP | 469.28 | 276.91 | 1910.00 | 1 | 1911 | 187 |

2º. CANDIDIASIS ORO-FARINGEA :

Esta manifestación clínica ha resultado ser la complicación infecciosa que más frecuentemente se ha detectado en nuestros pacientes. La hemos diagnosticado en el 28.34% de los mismos, dato esperado pues la candidiasis oro-faríngea es la complicación infecciosa que más veces se presenta en los pacientes infectados por el VIH-1 (222).

Haciendo una distribución según el nivel plasmático de linfocitos T CD-4 en los enfermos que presentan candidiasis oro-faríngea en nuestra serie, vemos que esta complicación se presenta en todos los grupos, como cabe esperar si tenemos en cuenta el papel primordial que la inmunidad celular tiene en el mantenimiento de este hongo como saprófito habitual de mucosas orgánicas accesibles como puede ser la oral. Una alteración de este mecanismo defensivo condicionará y favorecerá el desarrollo de esta complicación infecciosa oportunista. Se detecta con más frecuencia conforme el número de L.T. CD-4 disminuye. Hay un lógico predominio de enfermos con menos de 500 L.T. CD-4, el 84.55%, y de estos casi el 61%, tienen menos de 200 células linfocitarias cooperadoras. Solo el 15% de pacientes que presentan candidiasis oral tiene más de 500 linfocitos T CD-4. Respecto al nivel de linfocitos T CD-4 en que se da esta complicación, resulta que la media es de 252.44 cel./ml., con una desviación estándar de +/- 222.30.

La distribución por edades de los pacientes que tienen esta complicación no es significativa como la dada en los pacientes con LGP, pues el 73% de los que la

padecen son los más jóvenes, distribución semejante a la que se da en la distribución general por edades, por lo que podemos concluir que no hay un predominio claro de esta alteración en su relación con la edad de los enfermos.

En el cálculo estadístico bivalente de la supervivencia, que compara la que tienen los pacientes con o sin muguet, resulta que se producen importantes diferencias entre ambas poblaciones de enfermos, pues los pacientes que no presentan esta complicación tienen una supervivencia media de 57 meses, y en los que la tienen la supervivencia media se reduce a 36 meses. El factor clínico candidiasis orofaríngea marca, pues, de un modo significativo, un aumento de la mortalidad en los enfermos que la padecen. Esta afirmación era de esperar, al tener la aparición de muguet una estrecha relación con la situación deteriorada de la inmunidad celular. Esta misma relación hace que este factor clínico pierda su independencia en el análisis multivariado global con el resto de factores pronósticos, no resultando ser, pues, un factor independiente cuya presencia condicione una peor evolución de la enfermedad.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE MUGUET

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|--------|
| MUGUET NO | 57 | 53-61 | 81 | 0.0132 |
| MUGUET SI | 36 | 30-43 | 70 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN EL MUGUET.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| MUGUET | 252.44 | 222.30 | 929.00 | 1 | 930 | 123 |

3º. DERMATITIS SEBORREICA (DS) :

Esta enfermedad afecta al 1-3% de la población general, al 3-5% de adultos jóvenes y al 20-83% de pacientes con SIDA (226).

En su patogenia se ha postulado la intervención de varios factores, como son:

1º- La cantidad infectante del *Pityrosporum ovale*, que es el hongo que se ha relacionado claramente con la etiología de la DS.

2º- La actividad lipasa de esta levadura, ya que se cree que los lípidos cutáneos, sobre todo las variaciones en la cantidad de los ácidos grasos inhibitorios presentes en las secreciones sebáceas, desempeñan un importante papel protector frente a esta infección cutánea.

3º- La disfunción de la inmunidad celular. Está claramente demostrado el defecto de este mecanismo defensivo en los pacientes que presentan dicha dermatitis. El principal brazo eferente de la resistencia inmune ante las dermatomicosis es el linfocito T. Estudios experimentales en ratones demuestran que la resistencia frente a las dermatomicosis, puede ser transferida con células T-helper inductoras. En los seres humanos, hay observaciones que sugieren que la activación de los linfocitos T es un factor crítico para la curación de las dermatomicosis, mediante el desarrollo de una respuesta inmunitaria celular retardada, junto con respuestas blastogénicas de los linfocitos T. En los enfermos con infecciones crónicas por ciertos dermatofitos, se comprueban respuestas inmunes, mediadas por los linfocitos T, defectuosas. Estos argumentos aclaran el papel protector primordial de la inmunidad celular mediada por los linfocitos T frente a las dermatomicosis (114).

4º- La disfunción de los leucocitos neutrófilos. Los fagocitos, sobre todo los neutrófilos y en menor grado los macrófagos, son capaces de destruir

dermatofitos a través principalmente de mecanismos oxidativos. Estas células parecen tener un papel protector, sobre todo en aquellas dermatomicosis donde se demuestra su presencia, mediante el estudio histológico, como componente habitual del infiltrado inflamatorio, como es el caso de la dermatitis seborreica, en la que se aprecia, aparte del proceso de acantosis y de hiperqueratosis con elongación de las papilas dérmicas, un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares por encima de dichas papilas (114).

5º- La ausencia en el suero y en el sudor de sustancias que son componentes habituales de estos líquidos orgánicos, y que tienen capacidad de inhibir el desarrollo de los dermatofitos, como es la transferrina (114).

6º- El grado de humedad cutánea superficial, la tensión de dióxido de carbono local y el estado emocional del enfermo son factores que también se han relacionado con el desarrollo de la dermatitis seborreica (114,227).

En nuestro estudio, durante el seguimiento efectuado, hemos detectado esta complicación infecciosa en el 10% de los enfermos. Es de destacar que el 93% de los pacientes en los que detectamos la DS las cuantificaciones de linfocitos T CD-4 están por debajo de las 500 cel./ml., con una media de linfocitos T CD-4 de 245.62, con una desviación estándar de ± 162.85 , y con unos límites entre 163 y 712, aunque por encima de 500 L.T.CD-4 solo hay 3 casos. Dada esta relación, el estudio estadístico comparativo de la supervivencia entre los pacientes que la presentan y los que no, es claramente favorable a aquellos que están libres de su diagnóstico, con una supervivencia media de 31 meses en los pacientes afectados de DS, que aumenta en más de 2 años, a 57 meses, si no la tienen. Este factor clínico resulta, además, determinante en marcar un aumento significativo en la mortalidad de los enfermos que lo padecen.

En el estudio estadístico multivariante global, que hemos llevado a cabo junto con el resto de factores pronósticos epidemiológicos, clínicos y biológicos, la presencia de DS se mantiene con un significado estadístico independiente como marcador de una peor supervivencia. Achacamos este resultado a que esta dermatomycosis refleja sobre todo, aparte de una menor cuantía en el número de linfocitos T CD-4, una mayor disfunción, de carácter pluri-etiológica, en el sistema inmunitario celular de los enfermos que la padecen. La presencia de una dermatitis seborreica va a reflejar un peor funcionamiento de las células implicadas en los mecanismo defensivos que permiten al individuo estar libre de esta complicación infecciosa, con una importante lesión de los linfocitos T cooperadores y de los neutrófilos, lo que va a condicionar y a explicar la mayor y más precoz mortalidad que sufren los infectados por el VIH-1 con dermatitis seborreica. Además su presencia puede relacionarse con un mayor grado de desnutrición de quienes la padecen, reflejándose esta desnutrición, aparte de en un peor funcionamiento de la inmunidad celular, por una alteración en la composición de la secreción cutánea sebácea y en el sudor, que va a favorecer el desarrollo de esta dermatomycosis.

A la vista de estos resultados podemos pues concluir, que la dermatitis seborreica es un factor clínico independiente del resto de marcadores clínicos biológicos e inmunológicos analizados, reflejando su aparición una peor supervivencia, que está relacionada básicamente con una menor cuantía de linfocitos T CD-4 y un más importante defecto funcional añadido en las células encargadas de desarrollar la respuesta inmunitaria de tipo celular.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE DERMATITIS SEBORREICA.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|---------------------------------|--|------------|--------|
| DER.SB. NO | 57 | 52-61 | 81 | 0.0088 |
| DER.SB. SI | 31 | 20-41 | 60 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA DERMATITIS SEBORREICA.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| DE.SB. | 245.62 | 162.85 | 712.00 | 1 | 713 | 42 |

4º. HERPES ZOSTER (HZ) :

Esta complicación infecciosa, que se informa se da con una frecuencia en otras series del 10% y en relación con una reactivación, tras haber padecido una infección previa por el virus varicela zoster (222), en nuestro estudio se presenta también con una frecuencia del 10%. Nosotros hemos valorado del mismo modo la presencia de esta complicación clínica, sin hacer distinción entre si se trataba de una erupción cutánea monometamérica o bien afectaba a más de una metámera. La situación clínica de varicela no ha quedado recogida como complicación semejante a un HZ.

La frecuencia de aparición de esta complicación infecciosa aumenta con el descenso de los L.T.CD-4. Estos pacientes se distribuyen, según los linfocitos cooperadores que poseen, del siguiente modo : un 84.77% de los pacientes tienen menos de 500 linfocitos T CD-4, y de estos el 63% está por debajo de 200 cel./ml. El valor medio de los linfocitos T CD-4 de los pacientes que presentan un HZ es de 289,15 con una desviación estándar de +/- 346.93.

A pesar de este predominio de enfermos con poblaciones linfocitarias deprimidas entre los afectados de herpes zoster, y de que la supervivencia media informada de los pacientes con esta complicación es de 25 meses y si no la presentan es de 56 meses, en el estudio estadístico bivariado que compara la supervivencia entre los pacientes que tienen esta complicación y los que no, no se establecen diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, probablemente por el escaso número de pacientes que han podido entrar en la comparación. Sin embargo, sí hay una mayor mortalidad entre los pacientes que presentan un HZ. Por lo tanto, así como este dato clínico no ha demostrado tener poder predictivo de la aparición de SIDA (64), tampoco es un factor clínico predictor independiente de supervivencia, estando su relación con el aumento de la mortalidad supeditada a la cifra de los linfocitos T CD-4 en las que se presenta.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE HERPES ZOSTER.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|---------------------------------|--|------------|--------|
| HP.ZOS. NO | 56 | 52-60 | 80 | 0.6148 |
| HP.ZOS. SI | 25 | 18-32 | 80 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN EL HERPES ZOSTER.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|---------|--------|--------|----------|
| HP.ZS. | 289.15 | 346.93 | 1909.00 | 2 | 1911 | 39 |

5º. SÍNDROME CONSTITUCIONAL:

Definido el síndrome constitucional, en los enfermos infectados por el VIH-1, como la presencia de 1 o más de los siguientes síntomas: astenia crónica, fiebre prolongada, diarrea crónica y/o pérdida de peso superior al 10% del peso corporal inicial, sin encontrar otra causa que justifique la existencia de los mismos (64), vemos que este síndrome lo hemos detectado en todos nuestros enfermos a través de un síntoma que es la astenia crónica. A pesar de lo inespecífico del mismo, y de que la recogida de este dato puede resultar difícil por la subjetividad que lleva implícita y por el tipo de pacientes que estamos valorando, pacientes normalmente muy influidos desde el punto de vista psicológico por su enfermedad y con unos hábitos de vida que pueden propiciar por si mismos la presencia de astenia, ha resultado que los pacientes que referían la astenia mantenida, el 90% de los mismos estaban en una situación inmunitaria afectada, con menos de 500 linfocitos T CD-4/ml. Solo se ha constatado este síntoma en el 10% de pacientes en fase 1, en los que cabe suponer que no es el VIH-1 el responsable de su presencia si no que está condicionada por las circunstancias ya comentadas. La media de los linfocitos T CD-4 de los enfermos con astenia ha sido de 230.29, con una desviación estándar de ± 185.80 . En el análisis estadístico bivalente, vemos que entre los pacientes con o sin astenia, hay una diferente supervivencia a favor de aquellos que no refieren este síntoma, diferencias importantes, de 21 meses, además con significado estadístico. La presencia de astenia crónica marca un aumento de la mortalidad. En los pacientes que la refieren hemos calculado una supervivencia media de 36 meses. Pero en el análisis estadístico multivariante, este factor pierde su valor independiente, debido probablemente a la estrecha dependencia que tiene con la situación inmunitaria. La presencia de astenia,

pues, no aumenta la información en cuanto a la supervivencia de un paciente, si tenemos en cuenta el resto de factores pronósticos incluidos en este estudio.

Durante el seguimiento clínico de los enfermos, cuando detectamos una pérdida de peso corporal superior al 10% de la inicial y no diagnosticamos una causa concreta que la justifique distinta del propio VIH-1, procedemos a analizar la situación inmunitaria de estos enfermos, y vemos que en el 95.5% de los casos estos pacientes presentan una cifra de linfocitos cooperadores inferior a los 500 /ml., y de estos el 75.4% están por debajo de los 200 L.T.CD-4/ml., con un valor medio de estas células de 149.1 y una desviación estándar de +/- 150.93. Así mismo, al calcular la supervivencia de estos enfermos vemos que está considerablemente disminuida en comparación con la que muestran aquellos pacientes que no tienen una pérdida de peso significativa. Entre ambas poblaciones de enfermos, la pérdida ponderal representa una supervivencia media inferior en 36 meses. Esta es de 57 meses para los enfermos que conservan el peso corporal, y es de 21 meses en aquellos que tienen una disminución significativa de este dato clínico. El análisis bivalente demuestra que esta diferente supervivencia tiene significado estadístico. En el estudio multivalente junto al resto de factores clínicos, este factor se muestra independiente del resto, pero analizado junto a los otros marcadores pronósticos epidemiológicos y biológicos del estudio, pierde su valor independiente, que achacamos a la estrecha relación que mantiene con la situación inmunitaria que viene marcada por la cifra de los linfocitos T CD-4. Por lo tanto podemos decir que cuando un enfermo presenta una pérdida injustificada del 10% de su peso corporal, su cifra de linfocitos T CD-4, casi con toda seguridad, estará por debajo de las 500 cel./ml., y consecuentemente el pronóstico de su enfermedad empeora en gran medida, con una supervivencia media significativamente más acortada.

Otro síntoma recogido, definitorio de síndrome constitucional, ha sido el de la diarrea crónica, de más de 1 mes de duración. Aquí los datos son parejos a los de los síntomas previos, pues se da sobre todo en los enfermos con menos de 500 linfocitos T CD-4, el 83.3%, y de estos el 80% tienen menos de 200/ml., con una media de linfocitos T CD-4 de 204.44 con una desviación estándar de ± 243.92 , y su presencia determina una peor supervivencia y un aumento en la mortalidad, significativos ambos datos desde el punto de vista estadístico. Creemos interesante el destacar que el tiempo de supervivencia en los pacientes con diarrea crónica se reduce en 40 meses respecto del de aquellos que no la padecen, siendo de 16 meses y de 56 meses respectivamente. En el análisis estadístico multivariante global, junto a los otros marcadores del estudio, este factor no se muestra independiente del resto de parámetros, pudiéndose también aquí aducir argumentos semejantes a los previos, en relación con la estrecha relación que este dato clínico mantiene con la situación inmunitaria deficitaria. De los otros síntomas definitorios de cuadro constitucional, se ha recogido un único paciente con fiebre mantenida sin causa aparente con lo que no es posible el análisis de dicho factor.

ESTUDIO SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVEN. MEDIA | % VIVOS | P= |
|------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------|---------|
| ASTEN. NO | 57 | 53-62 | 82 | 0.0006 |
| ASTEN. SI | 36 | 27-45 | 62 | |
| P.PESO. NO | 57 | 53-62 | 82 | <0.0005 |
| P.PESO SI | 21 | 15-26 | 33 | |
| DIARRE. NO | 56 | 52-61 | 81 | <0.0005 |
| DIARRE. SI | 16 | 9-22 | 25 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LOS SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|-------------|--------|--------|--------|----------|
| ASTENIA | 230.29 | 185.80 | 758.00 | 1 | 759 | 118 |
| P.PESO | 149.10 | 150.93 | 613.00 | 1 | 614 | 68 |
| DIARREA | 204.44 | 243.92 | 782.00 | 1 | 783 | 18 |

6º. TUBERCULOSIS PULMONAR (TBC-P):

Actualmente la infección por VIH constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de tuberculosis (222).

La TBC-P está aceptada como enfermedad definitoria de SIDA desde 1.993 (64).

Es conocida la importancia que en nuestro país tiene la TBC , pues España presenta en la actualidad la tasa de coinfección VIH-1/M. tuberculosis más elevada del mundo occidental (228). Se estima que la mitad de los pacientes VIH-1 de nuestro país, padecerán una enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida (222). Hay estudios en los que se ha considerado a la infección tuberculosa, además de otras patologías infecciosas, como un cofactor que favorece la progresión de la enfermedad producida por el VIH-1, al inducir un aumento de la actividad replicativa viral en las células infectadas, debido a un estímulo de la inmunidad celular que viene mediado por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas, potenciando de este modo la inmunodeficiencia producida por el retrovirus (229,230).

Nosotros, en nuestro estudio, hemos diferenciado a los enfermos que han padecido la enfermedad tuberculosa en 2 grupos, que son aquellos que presentan una afectación exclusivamente pulmonar, y los que han presentado una afectación extrapulmonar, exclusiva o con lesión pulmonar también, es decir que han padecido una TBC- diseminada, al considerar que, en general, ambas entidades parecen reflejar comportamientos distintos desde el punto de vista inmunológico. En general se admite que el estado de inmunosupresión del paciente puede condicionar la presentación clínica, siendo las típicas formas pulmonares más frecuentes en los pacientes con una situación inmunitaria más conservada (222).

La TBC-P, se ha detectado en nuestros pacientes sobre todo, en las últimas fases de la infección VIH-1. El 89% de los afectados están por debajo de los 500 linfocitos T CD-4, con una media de los linfocitos T cooperadores de 193.96/ml., con una desviación estándar de 210.71/ml.

En el análisis del cálculo de la supervivencia de los pacientes con y sin TBC-P, se detectan importantes diferencias entre uno y otro grupo, a favor de aquellos que no la padecen, con diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. Se objetiva una supervivencia media de 27 meses para los pacientes con una TBC-P. La presencia de esta infección condiciona una mayor mortalidad. En el análisis multivariante junto con el resto de marcadores del estudio, la TBC-P no resulta ser un factor pronóstico de supervivencia independiente. Su relación con los linfocitos T CD-4 es probablemente, lo que quita independencia a este factor clínico.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE TBC-PULMONAR

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|--------|
| TBC-P. NO | 56 | 52-61 | 80 | 0.0412 |
| TBC-P. SI | 27 | 15-39 | 50 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA TBC- PULMONAR

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| TBC-P. | 193.96 | 210.71 | 834.00 | 2 | 835 | 27 |

7º. TUBERCULOSIS DISEMINADA (TBC-D) :

En nuestro estudio, como cabía esperar, la presencia de esta enfermedad supone la coexistencia con una peor situación inmunitaria que en el caso de la TBC-P. Todos los pacientes con una TBC- diseminada tienen una cifra de linfocitos T CD-4 inferior a 500 cel./ml., con una media de 145.78 y una desviación estándar de +/- 114.99.

Los diversos estudios estadísticos confirman que la presencia de esta enfermedad se asocia con una significativa peor supervivencia, y con una mayor mortalidad entre los pacientes con esta infección. La supervivencia media calculada para estos pacientes es de 30 meses. En el análisis multivariante global, este dato clínico pierde su valor predictivo independiente, probablemente por la relación con los linfocitos T CD-4.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE TBC- DISEMINADA.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|--------|
| TBC-D. NO | 56 | 52-61 | 80 | 0.0522 |
| TBC-D. SI | 30 | 18-42 | 33 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA TBC- DISEMINADA

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| TBC-D. | 145.78 | 114.99 | 409.00 | 9 | 418 | 23 |

8º. TOXOPLASMOSIS CEREBRAL :

Esta es la infección oportunista que más frecuentemente produce patología cerebral en los pacientes con SIDA (222). Como es sabido, suele presentarse en situaciones de inmunosupresión severa, con cifras de linfocitos T CD-4 por debajo de 200 cel./ml., cuando la inmunidad celular es incapaz de mantener quiescente al parásito infeccioso, que ha permanecido en su forma quística tras la primoinfección inicial, que suele ocurrir en edades tempranas de la vida.

Su mortalidad es alta, del 20-25%, y produce secuelas neurológicas graves en más del 50% de los pacientes con SIDA que la padecen (222). De los 20 pacientes con TC de nuestra serie, 15 tenían menos de 200 linfocitos T CD-4. La media de los linfocitos T CD-4 en estos pacientes es de 74, con una desviación estándar de +/- 66.70.

Realizando los estudios estadísticos pertinentes para comprobar la repercusión que esta infección oportunista tiene en la mortalidad de nuestros enfermos,

vemos que la supervivencia media esperada tras padecer este proceso agudo, es de 21 meses. En el estudio estadístico multivariante, junto con el resto de factores pronósticos clínicos, biológicos y epidemiológicos, se verifica que la presencia de toxoplasmosis cerebral determina un peor pronóstico de supervivencia, que es independiente del resto de parámetros analizados.

Consideramos que, con toda probabilidad, la elevada mortalidad que conlleva el padecer el proceso morboso agudo de esta patología infecciosa, que como se ha escrito es del 20-25%, es la responsable de este carácter de factor pronóstico independiente del resto de marcadores analizados, que resulta en este estudio para la toxoplasmosis cerebral. Esta alta mortalidad, puede estar justificada por varias razones: 1º- La extrema gravedad que comporta el padecimiento de cualquier proceso expansivo intracraneal en cualquier enfermo, gravedad mayor, aún si cabe, en un enfermo inmunoincompetente. 2º- Dificultad para hacer un diagnóstico temprano. La presentación clínica de esta patología expansiva intracraneal es variada, pudiendo ir desde un trastorno inespecífico en el comportamiento del carácter, difíciles de interpretar sobre todo en este tipo de enfermos, hasta cefaleas, alteraciones en el sensorio, o bien síntomas más concluyentes de lesión cerebral como son la presencia de alteraciones en la coordinación, en la marcha o defectos focales neurológicos (114). En todo caso, la presencia y detección de estos síntomas y signos puede ser tardía, y hacerse cuando la lesión neurológica sea grave, estando la enfermedad en fases avanzadas, llegándose al diagnóstico cuando el daño cerebral orgánico es elevado, con lo que el tratamiento pierde eficacia. 3º- Dificultades para un diagnóstico de certeza. Tras la sospecha clínica, el llegar a un diagnóstico definitivo puede llegar a ser un reto pues, aunque este proceso tiene unas imágenes radiológicas por TC típicas, que son patognomónicas, numerosos casos de abscesos toxoplásmicos no son detectados por TC. Ni

quiera el aspecto histológico, si es que se procede a un examen anatómico-patológico de la lesión, es diagnóstico en el 100% de los casos, pues hay un 10% de lesiones que no tienen histopatología diagnóstica de toxoplasmosis cerebral (114). 4º- Estas dificultades en el diagnóstico preciso de la toxoplasmosis cerebral, hacen posible el que con este diagnóstico, se incluyan otros procesos expansivos intracraneales, muy graves, que pueden empeorar aún más los tiempos de supervivencia de los pacientes con un diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral. Así pues, la demora en el diagnóstico clínico presuntivo, que imposibilita el inicio del tratamiento empírico farmacológico de un modo precoz, cuando el daño cerebral es menor, y las dificultades diagnósticas confirmativas, además de la gravedad que lleva implícita cualquier tipo de lesión cerebral expansiva, son 3 razones que justifican la elevada mortalidad a la que va unida el episodio agudo de la toxoplasmosis cerebral.

A la vista de estos resultados, se concluye que: 1º- Debemos esforzarnos en detectar aquellos enfermos con riesgo aumentado de padecer esta infección, para así aplicarles la quimioprevención más efectiva. 2º- Cualquier dato clínico, por nimio que parezca, que ponga en duda la posibilidad de padecer una lesión cerebral en un paciente VIH-1 +, nos obliga a descartar de inmediato una toxoplasmosis cerebral, y ante la no confirmación diagnóstica, si existe la sospecha clínica, iniciar de modo empírico un tratamiento efectivo frente a este proceso.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE TOXOPLASMOSIS CEREBRAL.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|--------|
| TOX.C. NO | 57 | 52-61 | 81 | 0.0001 |
| TOX.C. SI | 21 | 7-29 | 0 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|-------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| TOX.C. | 74.07 | 66.70 | 238.00 | 3 | 241 | 15 |

9º. NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII :

La infección oportunista causada por este protozoo, suele presentarse en situaciones inmunitarias severamente deprimidas, que posibilitan la adquisición de la infección. Son sobre todo aquellas circunstancias que afectan a la inmunidad celular, las que facilitan estas infecciones.

Antes de la aparición del SIDA, esta era una enfermedad infrecuente. En la actualidad la neumonía causada por este protozoo es una de las infecciones oportunistas más graves que pueden suceder en estos enfermos, suponiendo una causa importante de morbilidad y de mortalidad (64,222) .

Efectivamente, en nuestros enfermos esta infección la hemos detectado en los pacientes con situaciones inmunitarias muy deterioradas. El 100% de los mismos están por debajo de los 500 L.T.CD-4. Solo 2 de los 38 casos que disponemos, tienen cifras linfocitarias de más de 200 linfocitos. T CD-4/ml., estando los otros 36 casos en fase 3. Es decir, según nuestro estudio, el 5.26% de los casos de neumonía por P. carinii se dan con cifras de linfocitos T CD-4

por encima de 200 cel./ml., cifras que son acordes con otros trabajos (120). El 84% de los pacientes afectados por esta IO tienen menos de 100 linfocitos T CD-4. La media de los linfocitos cooperadores en los mismos es de 56.05, con una desviación estándar de ± 70.17 .

Respecto de la supervivencia, y como era de esperar, esta neumopatía produce un importante empeoramiento del pronóstico de vida en los que la padecen. Se informa de una supervivencia media tras su diagnóstico de 15 meses, con un aumento significativo en la mortalidad para los que la sufren. Analizada esta complicación con los otros datos clínicos, en un estudio multivariante, se demuestra la importancia que tiene respecto de las otras complicaciones, puesto que su padecimiento es causa de un aumento significativo en la mortalidad. No obstante, en el modelo final, analizada junto con todos los parámetros pronósticos que intervienen en el estudio, pierde su valor pronóstico independiente de supervivencia, probablemente por la estrecha dependencia que tiene con la situación inmunitaria.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE NEUMONÍA POR P. CARINII.

| PRESENCIA | | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|----|---------------------------------|--|------------|---------|
| N.P.C. | NO | 57 | 53-61 | 81 | <0.0005 |
| N.P.C. | SI | 15 | 5-25 | 25 | |



TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA NEUMONÍA POR P. CARINII.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN.. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|-------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| N.P.C. | 56.05 | 70.17 | 328.00 | 1 | 329 | 38 |

10º. NEUMONÍA BACTERIANA :

En los pacientes infectados por el VIH-1, debido a las alteraciones inmunitarias que se producen, que afectan a áreas tanto de la inmunidad celular como de la humoral, hay una mayor predisposición a padecer complicaciones infecciosas de tipo bacteriano (222).

Nosotros hemos querido conocer la influencia que en la supervivencia de los pacientes VIH-1 tiene el desarrollo de los procesos neumónicos de tipo bacteriano, sin tener en cuenta el germen responsable, considerando que estábamos ante una neumonía bacteriana cuando la clínica, la radiología y la respuesta al tratamiento antimicrobiano habitual, eran las esperadas.

Hemos comprobado que esta complicación infecciosa, se presenta sobre todo en los enfermos con una situación inmunitaria más deprimida. El 81% de los casos tienen menos de 500 linfocitos T CD-4. La media de los linfocitos T CD-4 de los pacientes con neumonía es de 284.19, con una desviación estándar de ± 275.62 .

En el análisis estadístico bivalente comprobamos que la aparición de esta complicación infecciosa no comporta un empeoramiento significativo en el pronóstico de la supervivencia, que achacamos, sobre todo, a la eficacia de la terapéutica antimicrobiana.

Desde 1.993, la neumonía bacteriana recurrente se considera criterio clínico definitorio de SIDA (64). Nosotros, durante el estudio, hemos escogido aquellos casos en los que se presenta por segunda vez, en un mismo paciente, un proceso clínico compatible con el diagnóstico de neumonía bacteriana. Los resultados han reflejado que la repetición del proceso infeccioso ocurre, sobre todo, en situaciones de severa inmunodeficiencia. El 75% de los segundos procesos neumónicos ocurren en pacientes con menos de 100 linfocitos T CD-4. La media de los linfocitos T cooperadores en estos enfermos reincidentes en el mismo proceso morboso, es de 100.75, con una desviación estándar de ± 133.44 . Si tenemos en cuenta la patogenia que explica el aumento de las complicaciones infecciosas bacterianas en los V.I.H.-1 (+), encontramos el porqué los pacientes con una severa depresión de su situación inmunitaria están más predispuestos a padecer procesos infecciosos bacterianos neumónicos de repetición.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE NEUMONÍA BACTERIANA.

| PRESENCIA | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|---------------------------------|--|------------|--------|
| N.BAC. NO | 56 | 52-60 | 80 | 0.6527 |
| N.BAC. SI | 51 | 47-54 | 87 | |

TABLA CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4 EN LA NEUMONÍA BACTERIANA.

| VARIABLE | MEDIA | DESV.ESTAN | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|----------|--------|------------|---------|--------|--------|----------|
| N.BAC. | 284.19 | 275.62 | 1046.00 | 1 | 1047 | 36 |
| N.BAC.R. | 100.75 | 133.44 | 347.00 | 1 | 348 | 12 |

11º. OTRAS COMPLICACIONES :

En este apartado voy a referirme a dos complicaciones de suma gravedad que se dan en los pacientes VIH-1 +, que son la retinitis por el citomegalovirus (CMV) y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Como es sabido la retinitis es la complicación más frecuente de la infección por el CMV (222), estando su incidencia en relación con la cifra de los linfocitos T CD-4, informándose una incidencia del 42% cuando esta cifra es inferior a los 50 cel./ml.(231) y del 15% si esta cifra está entre 100 y 250 cel./ml.. En nuestra serie de enfermos tenemos una casuística escasa. Son 10 casos de retinitis por CMV los que tenemos recogidos durante todo el tiempo que ha durado el estudio. Destaca que el 100% de los pacientes afectados por esta grave complicación infecciosa, tienen una población linfocitaria inferior a los 150 linfocitos T CD-4, con una media de estos que es de 29.50, con una desviación estándar de +/- 42.87.

Respecto a la LMP, es una complicación infecciosa, que aparece en situaciones de severa inmunodeficiencia, en relación con un poliomavirus que infecta únicamente a la especie humana, que es el papovavirus JC (222,232). Antes de la eclosión del SIDA, esta enfermedad se presentaba en situaciones que comportaban una inmunosupresión celular, como eran leucemias, linfomas, tratamientos crónicos con corticoides u otros fármacos inmunosupresores, o con antineoplásicos. En la actualidad, el SIDA es el responsable de la mayor frecuencia de presentación de esta infección. Se acepta que la LMP, es el resultado de la reactivación de una infección previa asintomática por el virus JC, que llegaría al SNC, vía sanguínea, transportado por los linfocitos que

atravesarían la BHE, infectando a este nivel las células gliales, particularmente los oligodendrocitos.

En nuestra serie de enfermos contamos con seis casos. Todos ellos con menos de 100 linfocitos T CD-4/ml., con una media de estas cifras de 41.67, con una desviación estándar de ± 33.18 . Es de destacar que, al acabar el estudio, ninguno de los 6 pacientes estaba vivo. Todos estos datos hablan de la gravedad que comporta este diagnóstico en los pacientes VIH-1.

Dada el escaso número de casos con que contamos de ambas patologías, y el que estos se han presentado durante el seguimiento del estudio, no hemos podido calcular la supervivencia media que sucede tras padecer alguna de estas dos últimas complicaciones infecciosas, teniéndonos que limitar únicamente a describir las características inmunitarias de los pacientes que padecen estas complicaciones infecciosas.

TABLA COMPENDIO CON EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD-4, EN LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES INFECCIOSAS ESTUDIADAS:

| VARIABLE | MEDIA-T4 | DES.ESTD. | RANGO | MÍNIMO | MÁXIMO | Nº CASOS |
|------------------|----------|-----------|---------|--------|--------|----------|
| Retinitis CMV | 29.50 | 42.87 | 137.00 | 1 | 138 | 10 |
| L.M.P. | 41.67 | 33.18 | 81 | 11 | 92 | 6 |
| N. P.C. | 56.05 | 70.17 | 328.00 | 1 | 329 | 38 |
| Tox.cerebral. | 74.07 | 66.70 | 238.00 | 3 | 241 | 15 |
| Fiebre. | 94.00 | | | 94 | 94 | 1 |
| N.bact.rep. | 100.75 | 133.44 | 347.00 | 1 | 348 | 12 |
| TBC.diseminada | 145.78 | 114.99 | 409.00 | 9 | 418 | 23 |
| P. peso. | 149.10 | 150.93 | 613.00 | 1 | 614 | 68 |
| TBC. pulmonar. | 193.96 | 210.71 | 834.00 | 2 | 836 | 27 |
| Diarrea. | 204.44 | 243.92 | 782.00 | 1 | 783 | 18 |
| S.const./asteni. | 230.29 | 185.80 | 758.00 | 1 | 759 | 118 |
| Dermat.seborre. | 245.62 | 162.85 | 712.00 | 1 | 713 | 42 |
| Muguet. | 252.44 | 222.30 | 929.00 | 1 | 930 | 123 |
| Neu.bacteriana. | 284.19 | 275.62 | 1046.00 | 1 | 1047 | 36 |
| Herpes zoster. | 289.15 | 346.93 | 1909.00 | 2 | 1911 | 39 |
| L.G.P. | 469.28 | 276.91 | 1910.00 | 1 | 1911 | 187 |

12º. HEPATOPATÍAS VÍRICAS :

Debido a la similitud que hay en las vías de transmisión del VIH y de los virus hepatotropos B (VHB) y C (VHC) hay un elevado número de pacientes infectados por el VIH que presentan coinfección por estos virus (222). Se informa que en los pacientes A.D.V.P. hay entre un 7-12% de enfermos que son

portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B y que más del 75% de los mismos tienen anticuerpos frente al VHC (222,233,234). En nuestra serie de enfermos, en el total de los mismos, sin hacer distinción entre los distintos grupos de riesgo, los porcentajes son semejantes, pues tenemos un 7.5% de pacientes portadores del antígeno de superficie, y el 81% que poseen anticuerpos frente al VHC. Si hacemos el desglose por grupos de riesgo vemos que son los pacientes ADVP los que muestran más positivities frente a estos virus hepatotropos, pues tenemos un 8.5% de drogadictos con reactividad positiva frente al HBsAg, un 87% que muestran haber sufrido infección por el VHB, y un 94% de los mismos con reactividad frente al VHC. En los heterosexuales estos porcentajes son del 3%, del 42% y del 37% respectivamente.

Se ha especulado con la posibilidad que el VHB actúe como cofactor de la infección VIH, al estimular la replicación del retrovirus, acelerando así la llegada de los estadios finales de la enfermedad (235). Pero no está demostrada una mayor mortalidad en los pacientes VIH (+) con hepatopatía crónica por el VHB (236). Además, a pesar de que : 1º- En los pacientes inmunodeprimidos está aumentada la viremia por el VHC (237). 2º- La inmunodeficiencia severa acentúa la replicación del VHC (238,239). 3º- Más del 70% de las hepatitis C se cronifican a cirrosis en los 20 años siguientes (240). 4º- Cada vez hay más datos a favor de una aceleración de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados (241). A pesar, pues, de estos 4 puntos, el impacto de la hepatopatía crónica por el VHC sobre la morbi-mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, no es reconocible antes de los 18 años de evolución (242).

Actualmente, debido a la aplicación de los tratamientos antirretrovirales y preventivos de las principales infecciones oportunistas, se está consiguiendo

alargar la supervivencia de los infectados por el VIH-1 (243), con lo que estamos asistiendo a ver como la hepatopatía por el VHC supone una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes coinfectados (243,244).

En nuestro estudio, y dados los argumentos hasta aquí expuestos, hemos querido conocer si la coinfección del VIH-1 con los VHB y VHC condiciona una modificación en la supervivencia de los pacientes que la presentan. Para ello hemos dividido a los mismos en 3 grupos a saber :

1º- Pacientes con exposición previa al VHB con resolución posterior de la infección hepática.

2º- Enfermos portadores del antígeno de superficie de la VHB.

3º- Enfermos con VHC positivo.

Hemos contado con la dificultad material de no poder confirmar histológicamente la posibilidad de hepatopatía crónica, a pesar de contar con una bioquímica compatible, por lo que solo nos hemos centrado en datos de laboratorio.

Nuestros resultados confirman lo editado hasta la actualidad en lo referente a la supervivencia de los pacientes con coinfección por virus hepatotropos. No hemos encontrado una supervivencia distinta entre los pacientes con coinfección por el VHB, ya sea antígeno de superficie positivo o no, ni con coinfección por el VHC.

A modo de conclusión podemos decir que en un estudio de supervivencia a medio plazo, como es este, la infección añadida a la del VIH- 1 tanto por parte del VHB como del VHC, no causa una mayor mortalidad en los que la presentan.

TABLA CON ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN SEROLOGÍA HEPATITIS POR VHB Y VHC

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| VHB HBsAg (-) | NO | 54 | 47-61 | 81 | 0.6014 |
| VHB HBsAg (-) | SI | 57 | 52-62 | 81 | |
| VHB HBsAg (+) | NO | 57 | 53-62 | 81 | 0.9856 |
| VHB HBsAg (+) | SI | 52 | 42-62 | 83 | |
| VHC (+) | NO | 46 | 40-52 | 71 | 0.0148 |
| VHC (-) | SI | 59 | 54-64 | 84 | |

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS

1º.- BIOLÓGICOS GENERALES :

- HEMOGLOBINA.
- LEUCOCITOS.
- NEUTRÓFILOS
- LINFOCITOS.
- VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR.
- PLAQUETAS.
- TRIGLICÉRIDOS.
- COLESTEROL.
- ALBÚMINA.

2º.- BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS Y DE ACTIVIDAD VIRAL:

- LINFOCITOS T CD-4.

3º.- BIOLÓGICOS DE ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO.

- BETA 2 MICROGLOBULINA.
- ADENOSINA DESAMINASA SÉRICA.
- LINFOCITOS T CD-8.
- INMUNOGLOBULINAS.

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS GENERALES:**1º.- HEMOGLOBINA:**

Este factor pronóstico biológico general se ha asociado con un peor pronóstico de esta enfermedad, cuando se presentan cifras bajas, acordes con el diagnóstico de anemia, entendiendo por anemia cuando en los varones la cifra de hemoglobina es inferior a 12.5 gr./dl., y en las mujeres es inferior a 12 gr./dl. (64). Nuestro estudio confirma esta relación. Entre los enfermos que presentan anemia en el momento de entrar en el seguimiento de este trabajo, el 71% de los mismos están por debajo de 200 linfocitos T CD-4, es decir el dato anemia tiene un valor predictivo positivo del 71%, lo que concuerda con las cifras informadas en otros trabajos, en los que la anemia se da en el 65-90% de los enfermos con SIDA(121). Más interesante resulta su valor predictivo negativo que es casi del 77%. En correlación con este dato, en el estudio bivariado que compara supervivencias entre los pacientes que presentan anemia y los que no, vemos que la supervivencia es significativamente más corta en aquellos pacientes anémicos. En nuestro estudio, en el análisis global de todos los casos

con este trastorno metabólico, un paciente sin anemia tiene una supervivencia media de 64 meses, y si presenta anemia esta supervivencia media disminuye, haciéndose de 29 meses.

Haciendo el análisis multivariado por subgrupos de riesgo, se comprueba que el factor anemización marca una peor supervivencia tanto en los drogadictos, como en los heterosexuales, en los más jóvenes y en los de 35 años o más, y en los hombres y en las mujeres. Agrupando a los enfermos según los niveles de linfocitos T CD-4 en 3 fases, vemos que con valores superiores a 500 linfocitos T CD-4/ml., no se establecen diferencias entre las supervivencias de ambas poblaciones, sean o no anémicos. Es de destacar el escaso número de casos de pacientes anémicos con número de linfocitos T CD-4 conservado, por encima de 500/ml. Con cifras de linfocitos T CD-4 por debajo de 500/ml., el presentar anemia influye en la supervivencia. Además de un modo, no ya significativo desde el punto de vista estadístico, sino con diferencias dignas de reseñar, puesto que en los enfermos con cifras de linfocitos T CD-4 entre 499 y 200/ml., los pacientes que no presentan anemia tienen una supervivencia media de 73 meses, que se reduce en 35 meses si presentan anemia. En los enfermos en fase 3, estas diferencias son de 13 meses a favor de los pacientes con hemoglobina normal. El carácter plurifactorial que tiene la anemia de los enfermos VIH-1(+), que puede reflejar trastornos inmunitarios importantes, como son una peor funcionalidad en los linfocitos T, producción inadecuada de anticuerpos y linfocinas o un mayor número de complicaciones infecciosas o neoplásicas sufridas, complicaciones presentes también en los enfermos con poblaciones de linfocitos T CD-4 deprimidas, puede servirnos de explicación para el peor pronóstico vital que tienen los pacientes con este trastorno y un número de linfocitos T CD-4 disminuido.

En el estudio multivariado final, efectuado con todos los factores pronósticos que han entrado en el estudio, el dato analizado pierde su valor significativo independiente respecto de marcador pronóstico de la supervivencia, probablemente por la estrecha correlación que tiene la presencia de anemia con la de inmunodeficiencia severa, con poblaciones linfocitarias inferiores de 200 linfocitos T CD-4 /ml. Podemos decir que la anemización es un fenómeno estrechamente ligado a la progresiva pérdida de linfocitos T CD-4.

En la literatura se informa de que la presencia de anemia se asocia de modo independiente con una más rápida progresión de la enfermedad, con un paso acelerado a fases avanzadas (10). En nuestro estudio no hemos podido comprobar el carácter independiente de este factor pronóstico, debido probablemente a la estrecha relación que guarda la aparición de la anemia en un paciente con la situación inmunitaria progresivamente deteriorada que sucede en el mismo. Es de destacar que la anemia es un dato poco sensible, pero con una especificidad muy alta, del 93%.

A la vista de estos resultados, podemos decir que nuestro estudio confirma la relación que existe entre la presencia de anemia y la severidad en la inmunodeficiencia de los pacientes que la padecen, y que su detección va a marcar un peor pronóstico en la supervivencia de los mismos, probablemente por la mala situación inmunitaria que refleja. Como dice Gatell en su artículo sobre la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (5), la anemia, pues, más que un verdadero factor de riesgo, debe considerarse como un indicador de mala evolución, que traduce, de forma más o menos directa, el progresivo deterioro de la función inmunitaria que sufre el paciente infectado por el VIH-1.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE ANEMIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA. MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|----------|-------|---------------------------------|---|------------|----------|
| ANEMIA | NO | 64 | 59-68 | 89.0 | <0.00005 |
| ANEMIA | SI | 29 | 25-34 | 40.8 | |

TABLA ANEMIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200.

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|----------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| ANEMIA | 38.3 | 93 | 71 | 76.7 |

2º.- LEUCOCITOS:

La constatación de leucopenia, entendiendo por tal la constatación de un cifra de leucocitos totales menor a 4.000 cel./ml., de forma similar a lo que sucede con la anemia, se ha asociado con la presencia de fases avanzadas de la enfermedad, considerándose como una alteración que aparece y progresa con la evolución patocrónica de la infección.

En nuestro estudio el valor predictivo positivo de la leucopenia es del 70% es decir, el 70% de los pacientes con leucopenia tienen menos de 200 linfocitos T CD-4/ml., porcentaje que está de acuerdo con los de otras series(121), donde encuentran que alrededor de un 85% de pacientes con SIDA presentan leucopenia. Más interesante, por su mayor valor, resulta el valor predictivo negativo de este factor, ya que es del 83.4%. Este factor pronóstico es de escasa sensibilidad, del 62%, pero de una especificidad del 88%.

Desarrollando el mismo razonamiento que el planteado en el apartado anterior para la hemoglobina, dada la relación existente entre la cifra de leucocitos totales y la de linfocitos T CD-4, cabe esperar una peor supervivencia en los pacientes que tengan leucopenia. Efectivamente, en nuestra serie los pacientes con menos de 4.000 leucocitos tienen una peor supervivencia media, de 40 meses, que aquellos con cifras normales, cuya supervivencia media resulta ser de 59 meses. Esta diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico, en el análisis bivariado. Haciendo la comparación por subgrupos, en los grupos de riesgo, vemos que la leucopenia marca una peor supervivencia en las 2 prácticas de riesgo para el contagio del VIH-1, los drogadictos y los de contagio heterosexual. Este mismo comportamiento se mantiene para los pacientes por encima o por debajo de 35 años, y para ambos sexos. En el análisis multivariado global, incluyendo los otros factores pronósticos biológicos, epidemiológicos y clínicos, la leucopenia pierde su significado estadístico. Nosotros achacamos este resultado a la estrecha relación que se establece entre la leucopenia y las fases de la enfermedad en que se presenta, por lo que podemos decir que su comportamiento como factor pronóstico, depende de esta relación.

Merece destacarse el hecho de que, analizando la influencia de la presencia de leucopenia en la supervivencia de las distintas fases de la enfermedad, definidas según el número de linfocitos T CD-4, vemos que esta marca una peor supervivencia en los pacientes que tienen menos de 200 linfocitos T CD-4/ml., probablemente por que a este nivel se une, al importante descenso de linfocitos T CD-4, un importante descenso del resto de células que constituyen el conjunto de los leucocitos totales. En los otros 2 grupos de enfermos formados según el número de linfocitos T CD-4, la supervivencia es semejante haya o no leucopenia. En los pacientes con 500 o más linfocitos T no hay un

número significativo de enfermos con menos de 4.000 leucocitos/ml., y los 4 pacientes que los presentan permanecen vivos al concluir el estudio, corroborándose el planteamiento de que lo que marca la supervivencia en estos pacientes es la cuantía de la población de los linfocitos T CD-4. En los pacientes con linfocitos T entre 499 y 200/ml., puede hacerse el mismo planteamiento. En los enfermos con la inmunidad severamente deprimida, la leucopenia agrava el pronóstico de por sí muy grave, lo que podemos explicar si tenemos en cuenta el origen de esta leucopenia que refleja una disminución de los linfocitos, de los neutrófilos y de los monocitos como células principales, con lo que los mecanismos celulares defensivos se ven aun más debilitados.

Por lo tanto, a la vista de los resultados, podemos plantear el mismo razonamiento que para la hemoglobina, ya que la leucopenia debe considerarse como un marcador que señala un progresivo empeoramiento de la enfermedad y una, lógicamente, peor evolución a la ya de por sí fatal que tienen los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD-4/ml.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE LEUCOPENIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA | IC AL 95% DE LA | % DE VIVOS | P= |
|------------|-------|----------------|---------------------|------------|----------|
| | | MEDIA EN MESES | SUPERVIVENCIA MEDIA | | |
| LEUCOPENIA | NO | 59 | 55-63 | 90.1 | <0.00005 |
| LEUCOPENIA | SI | 40 | 34-47 | 56.3 | |

TABLA LEUCOPENIA EN RELACIÓN CON LÍFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| LEUCOPENIA | 62 | 88 | 70 | 83.4 |

3º.- NEUTRÓFILOS:

Los granulocitos neutrófilos, esta clase de leucocitos, son elementos celulares maduros presentes en la sangre periférica, encargados de la defensa frente a bacterias, virus y otros gérmenes que atacan nuestro organismo. Esta defensa la ejercen en íntima relación con otras células, que son los monocitos-macrófagos.

En la literatura revisada hasta la actualidad, que trata sobre los diversos factores pronósticos, no hemos encontrado ningún trabajo que analizara la presencia de neutropenia como factor pronóstico biológico de supervivencia, aunque sí se menciona la presencia de granulocitopenia en el 55% de pacientes con SIDA (121). La neutropenia se ha relacionado con la detección de anemia (121), estableciéndose una relación estrecha entre la coexistencia de ambas patologías.

En nuestro trabajo, hemos estudiado la influencia que tiene en la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH-1 la presencia de neutropenia, entendiendo por tal la medición de 1.500 granulocitos neutrófilos por ml. de plasma. Siguiendo el planteamiento que estamos desarrollando en los otros factores pronósticos analizados, vemos que la neutropenia se da predominantemente en los pacientes con una situación inmunitaria muy deprimida. De las neutropenias detectadas en nuestro estudio, el 82% de las mismas se dan en los enfermos en fase 3, que tienen menos de 200 linfocitos T CD-4/ml. Se detecta neutropenia únicamente en un simbólico único paciente con más de 500 linfocitos T CD-4. El valor predictivo positivo de este factor es del 82%. Tiene un valor predictivo negativo del 75%. Es un factor con una sensibilidad baja, del 30%, pero con una especificidad muy alta, del 97%.

Estudiando la supervivencia media, vemos que la de los pacientes con neutropenia está significativamente más acortada, siendo de 29 meses, si la comparamos con la que presentan los otros enfermos con un número de neutrófilos normal, que es de 61 meses. Este comportamiento se mantiene en los diversos análisis de supervivencia que hemos hecho dividiendo a los pacientes en subgrupos, por grupos de riesgo, donde tanto los infectados a través de la drogadicción como aquellos que fueron por la vía sexual, tienen un peor pronóstico si presentan neutropenia, al igual que si la comparación la hacemos dividiendo a los pacientes según la edad sea de 35 años o más o sea de menos de 35 años, y según el sexo. En los subgrupos hechos según el número de linfocitos T CD-4, es de destacar el que la neutropenia acorte significativamente la supervivencia en los pacientes en fase 2, ya que si un enfermo está en dicha fase y conserva una cifra de neutrófilos correcta, se le calcula una vida media de 6 años, mientras que si tiene menos de 1.500 neutrófilos/ml. esta no llega a los 3 años, probablemente porque contará con un mecanismo defensivo menos frente a la agresión de agentes externos, estando el aumento de la mortalidad probablemente en relación con un mayor número de complicaciones infecciosas, y también con un mayor efecto deletéreo del VIH-1 sobre las células provenientes de la médula ósea, reflejando la neutropenia una mayor invasión de este órgano. Esta circunstancia no ocurre en los pacientes en fase 2 con leucopenia, los cuales tienen supervivencias semejantes a los enfermos con un número de leucocitos normal. En la fase 3 se establecen diferencias en la supervivencia entre ambos subgrupos, en dependencia de que tengan o no neutropenia, sin llegar a ser significativas desde el punto de vista estadístico. En el análisis multivariado junto con el resto de marcadores, este factor pierde su valor pronóstico independiente, pudiendo argumentarse en la explicación de este hecho lo que hemos comentado ya

previamente en los otros factores de riesgo biológicos explicados hasta la actualidad, diciendo, pues, que la neutropenia debe considerarse como un marcador de mala evolución, íntimamente relacionado con la pérdida de linfocitos T CD-4, siendo este marcador un reflejo del progresivo deterioro que sufren los pacientes infectados por el VIH-1 como consecuencia de la diseminación creciente que presenta este virus conforme avanza la enfermedad en el tiempo.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE NEUTROPENIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-------------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| NEUTROPENIA | NO | 61 | 57-66 | 85.8 | <0.00005 |
| NEUTROPENIA | SI | 29 | 23-35 | 45.1 | |

TABLA NEUTROPENIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| NEUTROPENIA | 30 | 97 | 82 | 75 |

4º.- LINFOCITOS:

La linfopenia es un trastorno muy común en los pacientes con SIDA, estando en relación, sobre todo, con la disminución de los linfocitos T CD-4., aunque en los estadios avanzados de la enfermedad todas las subpoblaciones linfocitarias se encuentran disminuidas (121). Se informa en diversos estudios de la relación existente entre la linfopenia y la presencia de fases avanzadas de la enfermedad(99,85). En nuestro trabajo, esta relación se establece, pues la

linfopenia la hemos detectado, la mayoría de las veces, en los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD-4. El 85% de nuestros pacientes con linfopenia están en fase 3. Es de destacar el hecho que ningún paciente con 500 o más linfocitos T CD-4 tengan menos de 1.000 linfocitos totales.

Este parámetro tiene un valor predictivo positivo elevado, del 85%, y un valor predictivo negativo del 84%. Su sensibilidad es escasa del 60%, pero es altamente específico, con una especificidad del 95%.

Acorde con la relación establecida entre los linfocitos totales y los linfocitos T CD-4, en el análisis bivariado de las supervivencias medias, vemos importantes diferencias entre la que presentan los pacientes con un número de linfocitos totales conservados, que es de 64 meses, y la de aquellos con linfopenia, que es de 29 meses. Estas diferencias se mantienen en los diferentes análisis realizados por subgrupos, según los grupos de riesgo, como son los drogadictos y los heterosexuales, la edad, y el sexo. Si analizamos la supervivencia según la linfopenia en las distintas fases de la enfermedad, vemos que únicamente es en la fase 3, que engloba aquellos pacientes con menos de 200 L.T. CD-4, donde la presencia de linfopenia establece diferencias significativas en la supervivencia. Esta circunstancia, probablemente pueda explicarse porque sean los pacientes con linfopenia absoluta, dentro de este grupo de enfermos, los que tengan un menor número de linfocitos T CD-4 y de otras subpoblaciones linfocitarias que también tienen un papel protector frente a la infección por el VIH-1.

En el análisis multivariado, este factor pronóstico pierde su significado estadístico independiente de marcador de supervivencia, lo que nos confirma la estrecha relación que este dato analítico tiene con los linfocitos T CD-4. Por lo tanto podemos argumentar que, al igual que los factores pronósticos biológicos

analizados hasta ahora, la linfopenia la debemos interpretar como un evento que marca la progresión de la enfermedad hacia las fases finales, estando su valor como factor pronóstico íntimamente relacionado con los linfocitos T CD-4. La linfopenia nos puede servir para indicarnos aquellos pacientes que, dentro de una situación inmunitaria deficitaria marcada por la cuantificación de los linfocitos T CD-4 menor de las 200 cel./ml., presentan una más marcada inmunodeficiencia que afecta al resto de subpoblaciones linfocitarias, lo que condicionara su peor evolución.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE LINFOPENIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| LINFOPENIA | NO | 64 | 59-68 | 89.7 | <0.00005 |
| LINFOPENIA | SI | 29 | 25-33 | 48.5 | |

TABLA LINFOPENIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| LINFOPENIA | 60 | 95 | 85 | 84 |

5º.- VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG):

Este es un parámetro de laboratorio inespecífico, cuya presencia es indicativa de enfermedad, no pudiéndose considerar sana a una persona mientras que muestre aumentos en sus valores (187). En nuestro trabajo, hemos querido analizar la capacidad que este dato pueda tener como predictor de una mala supervivencia en los enfermos con la infección por el VIH-1. Es un dato de

escasa sensibilidad, del 63%, pero de una especificidad del 83%. Su valor predictivo positivo es del 63.2%, y su valor predictivo negativo es del 83%.

Vemos, a la vista de los resultados, que la presencia de un aumento en la VSG, entendiendo por tal el valor superior a 30 mm en la primera hora, se correlaciona con una peor situación inmunitaria, pues conforme los pacientes tienen menor número de linfocitos T CD-4, la presencia de una VSG alta es mayor, ya que está presente en el 12.5% de nuestros pacientes con 500 o más linfocitos T CD-4, en el 24.3% de los enfermos con linfocitos T CD-4 entre 200 y 499/ml., y en el 63.2% de los pacientes con menos de 200 L.T.CD-4. Estos datos nos demuestran que el aumento de la VSG corre paralelo a una mayor gravedad de la enfermedad en relación con el VIH-1, lo que concuerda con el peor pronóstico, en cuanto a supervivencia, que muestran los pacientes con elevaciones de la VSG. Efectivamente, vemos que la detección de un aumento en la VSG, conlleva una supervivencia media más corta, de 33 meses, si la comparamos con la que muestran los pacientes con VSG normal, que es de 67 meses. Estas diferencias se mantienen en las distintas subdivisiones que hemos hecho, según prácticas de riesgo, edad, sexo y fases de la enfermedad. Es de resaltar que por debajo de 500 L.T. CD-4, un aumento de este parámetro marque una evolución peor, tanto en los enfermos que están en fase 2 como en aquellos con una inmunodeficiencia severa, con linfocitos T CD-4 por debajo de 200/ml. Además estas diferencias son, no solo significativas desde el punto de vista estadístico, sino que son muy evidentes, puesto que en los enfermos en fase 2, a aquellos con VSG normal se les calcula una supervivencia media de 72 meses, y si tienen este parámetro alterado, esta se reduce en 20 meses, siendo entonces la supervivencia media esperada de 52 meses. Estas diferencias según la VSG esté normal o alterada, en los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD-4 son de 15 meses. Por lo tanto a pesar de ser un

parámetro que se altera en muchas circunstancias patológicas, en la enfermedad por el VIH-1, a igualdad de población linfocitaria la supervivencia es distinta según el valor de la VSG, probablemente porque el aumento de la VSG indique presencia de complicaciones añadidas, o sea un reflejo de la mayor actividad viral.

En el estudio multivariante, junto con el resto de factores pronósticos, el aumento en la VSG, pierde su poder significativo. Esto nos orienta a pensar que, como en los otros marcadores biológicos estudiados hasta el momento, este aumento es un indicador del deterioro progresivo que sufre el paciente infectado por el VIH-1, estando su valor predictivo en íntima relación con el deterioro de la población de los linfocitos cooperadores, no resultando, pues, un factor pronóstico independiente.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE VSG ELEVADA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|----------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| VSG ALTA | NO | 67 | 62-72 | 92.4 | <0.00005 |
| VSG ALTA | SI | 33 | 29-38 | 54.4 | |

TABLA VSG ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|----------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| VSG ALTA | 63 | 83 | 63.2 | 83 |

6°.- PLAQUETAS:

Respecto al comportamiento de este factor pronóstico en la enfermedad por el VIH-1, se describe un descenso en sus valores conforme se produce una progresión de la inmunodeficiencia (85,121), sin ser indicativa esta trombocitopenia de una peor evolución de la enfermedad (121).

En nuestro trabajo, los resultados que hemos obtenido están acordes con lo comentado. En nuestros enfermos, la trombocitopenia, número de plaquetas inferior a 150.000 /mm., se detecta en las 3 fases de la enfermedad, siendo más prevalente en la fase 3, con un 49% de casos. Es de destacar que este dato biológico se da con más frecuencia en situaciones de inmunidad conservada, es decir con más de 200 linfocitos T CD-4, que los otros datos biológicos analizados correspondientes al hemograma. Respecto de los otros parámetros del hemograma, la plaquetopenia es el parámetro que muestra una menor especificidad, del 76.3%, con una sensibilidad escasa, del 49%. Su valor predictivo positivo es del 49%, y el valor predictivo negativo es del 76.5%.

Comparando la supervivencia según este dato analítico, vemos que las diferencias entre los pacientes que presentan o no plaquetopenia, son escasas y sin valor estadístico significativo, tanto en el análisis global como en el análisis según los distintos grupos de riesgo, según el sexo, y según las fases de la enfermedad, aunque siempre a favor de los pacientes sin el dato biológico alterado. Únicamente se establecen diferencias en las supervivencias, en el subgrupo que resulta de dividir a los pacientes según la edad, pues en los de menos de 35 años, la presencia de trombocitopenia si que marca un peor pronóstico, con una supervivencia 15 meses superior para aquellos con un número de plaquetas normal, con unos intervalos de confianza muy parejos, por

lo que clínicamente no tienen relevancia. En el análisis multivariado global, la trombocitopenia no resulta ser un factor pronóstico independiente.

A la vista de estos resultados podemos decir que nuestro estudio está acorde con los que se han realizado hasta la actualidad, en los que no se ha demostrado valor pronóstico para la trombocitopenia(121,129). Los mecanismos que se han implicado en la aparición de esta alteración parecen no influir en la supervivencia, al menos de un modo importante. Recordemos que estos son básicamente fenómenos de tipo autoinmune, muy frecuentes en la infección por le VIH-1, que reducen la supervivencia de las plaquetas. Otros mecanismos que provocan trombocitopenia son: la propia infección por el VIH-1, que altera la trombopoyesis por la lesión directa de los megacariocitos; fármacos, hiperesplenismo y otras infecciones son causa también de trombocitopenia(129). Únicamente en los pacientes de menos de 35 años, la patología asociada que conllevan los distintos mecanismos implicados en la patogénesis de la trombocitopenia, parecen tener importancia en la supervivencia, pero no de un modo independiente, sino que siempre dependiendo de otros procesos con más protagonismo en la supervivencia de estos pacientes como son aquellos que están en relación con los mecanismos de defensa frente a las infecciones.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE PLAQUETOPENIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|---------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| PLAQUETOPENIA | NO | 58 | 53-63 | 81.4 | 0.1017 |
| PLAQUETOPENIA | SI | 49 | 42-55 | 79.0 | |

TABLA PLAQUETOPENIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| PLAQUETOPENIA | 49 | 76 | 49 | 76.5 |

Hasta aquí, hemos revisado el impacto que en la supervivencia tienen los factores biológicos que pueden obtenerse con un control analítico normal, como es un hemograma de rutina. Creemos debe resaltarse el que estos factores sean poco sensibles de enfermedad avanzada, pero se muestran altamente específicos, con una especificidad superior al 85% en todos los caso, salvo para la VSG que tiene una especificidad del 83%, y para las plaquetas, que la tiene del 76%. Podemos destacar, también, el hecho de que todos los datos analizados, salvo las plaquetas, han demostrado su valor como factor pronóstico de supervivencia, pues en el análisis bivariado se han mostrado como factores cuya presencia alterada empeora la supervivencia de un modo significativo, aunque en el análisis multivariado ninguno de ellos se ha mostrado independiente, debiéndose este comportamiento a la estrecha relación que tienen estos parámetros con situaciones inmunitarias deprimidas, coincidiendo su presencia con poblaciones linfocitarias por debajo de 200 L.T. CD-4/ml, debiéndose considerar, pues, estos como indicadores de mala evolución de la enfermedad causada por el V.I.H.-1.

7º.- TRIGLICÉRIDOS:

El análisis de este factor biológico en nuestros enfermos refleja que, de acuerdo con otros estudios(130,131,245), la hipertrigliceridemia, entendiendo por tal cifras superiores a los 200 mgr./dl., es un dato que se observa con relativa frecuencia en los pacientes VIH-1 positivos, y que va asociado con una progresión de la enfermedad. Efectivamente, como se comprueba en nuestra serie, la prevalencia de este dato aumenta conforme se avanza en la enfermedad, respecto del número absoluto de linfocitos T CD-4, pues la hipertrigliceridemia está presente en el 19% de enfermos con 500 o más Linfocitos T CD-4, en el 31% de pacientes que tienen sus linfocitos T CD-4 entra 499 y 200, y en el 50% de los pacientes con menos de 200 Linfocitos T CD-4. Su valor predictivo positivo es escaso, del 50%, y su valor predictivo negativo es del 71%. Es un valor de escasa sensibilidad, 20.4%, pero de una especificidad del 90%.

Haciendo el estudio comparativo de la supervivencia, en el análisis bivalente vemos que los pacientes con hipertrigliceridemia muestran peor supervivencia que aquellos con una cifra normal, diferencias que son significativas desde el punto de vista estadístico, y a tener en cuenta en la práctica clínica diaria pues hay 19 meses de diferencia. En el análisis multivariante con el resto de parámetros, pierde su valor predictivo independiente, probablemente por la supeditación que la aparición de la hipertrigliceridemia tiene con la población de los linfocitos T cooperadores y su descenso.

En el análisis de este dato por los distintos subgrupos en que hemos dividido a nuestros enfermos, vemos que la hipertrigliceridemia marca una peor evolución en los 2 grupos de riesgo analizados, como son los drogadictos y los heterosexuales, en ambos sexos, en los pacientes con menos de 35 años, y en



aquellos con la enfermedad en los estadios iniciales, con más de 500 linfocitos T CD-4. En estos pacientes se corrobora lo afirmado por otros autores respecto a que la hipertrigliceridemia es útil como marcador de peor evolución (130,131). Esta peor supervivencia está en relación probablemente con otros factores subyacentes, que van a ser causa a su vez de la hipertrigliceridemia en los pacientes con SIDA, y que van a condicionar además una peor evolución de la enfermedad, como son la activación del sistema inmune con producción de diversas citocinas inducidas por el propio VIH-1, sobre todo el Factor de Necrosis Tumoral y una producción anómala de interferón alfa circulante, la asociación con otros hábitos tóxicos como el alcoholismo crónico, los fenómenos de autoinmunidad, tan frecuentes en los pacientes con SIDA, y la presencia de infecciones concomitantes, subclínicas en todo caso, pues un requisito para incluir a los pacientes en este estudio fue la ausencia de datos que sugirieran complicaciones infecciosas en el momento de la recogida de los datos a examinar (130).

En los subgrupos en que la hipertrigliceridemia no se comporta como un dato pronóstico, como son los pacientes con más de 35 años y aquellos con poblaciones linfocitarias menores de 500 linfocitos T CD-4, los factores causantes de la hipertrigliceridemia, probablemente no tengan entidad suficiente aparte de la situación inmunitaria, como para marcar una peor supervivencia. Debe resaltarse, no obstante, las distintas supervivencias que se dan en los pacientes de más de 35 años, según el nivel de los triglicéridos plasmáticos, con diferencias superiores a más de un año a favor de los pacientes sin hipertrigliceridemia, aunque no lleguen a ser diferencias estadísticamente significativas.

A modo de conclusión, podemos decir que la hipertrigliceridemia en la infección por el VIH-1, debe interpretarse como un indicador de la evolución de la enfermedad hacia sus últimas fases.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| HIPERTRIGL. | NO | 58 | 54-63 | 82.9 | 0.0002 |
| HIPERTRIGL. | SI | 39 | 31-47 | 67.2 | |

TABLA HIPERTRIGLICERIDEMIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| HIPERTRIGLI. | 20.4 | 90.5 | 50 | 71 |

8º.- COLESTEROL:

Este dato analítico, cuyos valores por debajo de la normalidad, inferiores a 150 mgr./dl., son de detección frecuente entre los pacientes con infección por el VIH-1, se ha correlacionado en su evolución con la de los triglicéridos, emparejando el descenso del colesterol con el aumento de los triglicéridos, siempre en relación, ambos datos, con la evolución de la enfermedad a estadios avanzados, o lo que es igual, con el descenso paralelo que sufren los linfocitos T CD-4. En nuestro estudio esta correlación no se establece, pues la hipocolesterolemia, que muestra entre nuestros enfermos una mayor frecuencia de presentación que la hipertrigliceridemia, se detecta con una incidencia semejante en las 3 fases de la enfermedad, lo que no ocurre con la

hipertrigliceridemia que es de hallazgo más común en las fases avanzadas de la enfermedad. La hipocolesterolemia tiene una sensibilidad baja, del 44% y una especificidad también baja, del 58.5%. Sus valores predictivos son también bajos, tanto el positivo como el negativo, siendo respectivamente del 33% y del 70%.

En los resultados de nuestro estudio vemos que la presencia de hipocolesterolemia, en el global de los enfermos, se asocia a un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia, aunque con diferencias escasas, que son significativas desde el punto de vista estadístico, pero que no tienen ninguna significación clínica, pues son solo 3 los meses que separan las supervivencias de los pacientes con y sin hipocolesterolemia. En el estudio efectuado en los distintos subgrupos, observamos que es solo en el subgrupo de los hombres, de los heterosexuales y en el de los de 35 años o más, donde el factor hipocolesterolemia marca una supervivencia distinta, con significado estadístico y clínico, pues en estos colectivos, los tiempos de vida dados varían de modo evidente entre los enfermos con hipocolesterolemia o con el colesterol normal.

A la vista de estos resultados, y teniendo en cuenta la similitud de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la hipocolesterolemia y de la hipertrigliceridemia en los enfermos infectados por el VIH-1, podemos concluir que la hipocolesterolemia puede ser considerada como un factor pronóstico en la infección por el VIH-1 en los 3 colectivos ya citados, los hombres, los heterosexuales y los de 35 o más años. La explicación que podemos dar a estos datos es la de que en estos enfermos, este dato biológico expresa de un modo más puro los mecanismos implicados en la aparición de hipocolesterolemia, mecanismos que explican también el porque la hipertrigliceridemia es un dato de mala evolución, como son la relación con ciertas citocinas inducidas por el propio virus de la inmunodeficiencia que

producen activación del sistema inmunitario, la presencia de fenómenos de autoinmunidad, la existencia de infecciones, y la asociación con otros hábitos tóxicos como el alcoholismo crónico.

La hipocolesterolemia es de aparición frecuente en los otros subgrupos de pacientes, como son los ADVP y los de menos de 35 años, donde están la mayoría de pacientes ADVP, no significando en ellos una peor supervivencia probablemente por que en estos pacientes la hipocolesterolemia se debe a unos hábitos dietéticos inadecuados, frecuentes en este tipo de pacientes y que tienen poca influencia en la supervivencia, mientras no sean causa de una malnutrición proteico-energética .

El análisis estadístico multivariante, junto al resto de marcadores analizados, revela que la hipocolesterolemia no es un factor pronóstico independiente.

A la vista de lo que hemos comentado, podemos concluir que la hipocolesterolemia debe ser considerada como un indicador de la mala evolución de la enfermedad causada por el VIH-1.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE HIPOCOLESTEROLEMIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| HIPOCOLEST. | NO | 55 | 51-59 | 77.8 | 0.0177 |
| HIPOCOLEST. | SI | 52 | 45-60 | 82.9 | |

TABLA HIPOCOLESTEROLEMIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| HIPOCOLEST. | 44 | 58.5 | 33 | 70 |

9º.- ALBÚMINA:

La desnutrición produce una disminución de los niveles séricos de albúmina. En función del grado de desnutrición, y debido a la alteración que se produce en la síntesis hepática de esta proteína, en el paciente mal nutrido se va a producir un descenso de los niveles plasmáticos de la albúmina, con una pérdida de las reservas orgánicas de la misma, lo que va a reflejarse, sobre todo, a nivel del espacio extravascular. La determinación de la albúmina sérica es un buen parámetro para cuantificar el grado de desnutrición que sufre un paciente (187).

La presencia de enfermedades, por diversos mecanismos, modifica las necesidades cualitativas y cuantitativas de los nutrientes necesarios para un correcto aporte proteico-energético. En el paciente VIH-1, son varias las circunstancias que alteran estas necesidades energéticas:

1º. Tienen un aumento del gasto energético basal.

2º. Debido a la invasión de la mucosa intestinal por parte del VIH-1, la absorción de nutrientes se ve alterada.

3º. La absorción o el metabolismo de los fármacos que precisan estos pacientes, pueden producir ciertas interacciones con los nutrientes, que causan un aumento en sus requerimientos energéticos.

Si a estos condicionantes, unimos la anorexia y la irregularidad dietética que presentan una parte importante de nuestros pacientes, sobre todo en relación a sus hábitos tóxicos, podemos concluir que la situación de malnutrición proteico-energética es relativamente frecuente entre los enfermos por el virus del SIDA. En este punto cabe recordar que las alteraciones inmunológicas y sus complicaciones son, probablemente, las más graves que se presentan en una situación de malnutrición proteico-energética. Estos pacientes muestran mayor susceptibilidad a las infecciones. Todos los componentes del sistema

inmunitario se afectan, pero es sobre todo la inmunidad celular mediada por los linfocitos T la que más se altera.

Por lo hasta ahora comentado nos planteamos, como Chubowski y col..(246), si la presencia de hipoalbuminemia se asocia con un peor pronóstico para la supervivencia de los pacientes con infección VIH-1. Los datos que expondremos a continuación, afirman el planteamiento inicial. La hipoalbuminemia es un dato que se detecta sobre todo en los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD-4. De los 30 casos con hipoalbuminemia detectados, 20, es decir el 67% de los casos, correspondían a situaciones de severa inmunodeficiencia, con un número de linfocitos T CD-4 por debajo de 200/ml. El valor predictivo positivo de este parámetro es del 66.6%, y el valor predictivo negativo es del 71%. Este parámetro tiene una sensibilidad escasa, del 14%, pero una especificidad del casi el 97%.

En el análisis bivariado de la supervivencia, comparando a los pacientes con y sin hipoalbuminemia, hay unas muy claras diferencias entre los meses de supervivencia media informada a favor de los enfermos con una cifra normal de albúmina, cuya vida media es de 58 meses, en comparación con la que tienen los enfermos con una cifra de albúmina inferior a 3.5 mgr./dl., que es de 27 meses. Si hacemos el análisis de la supervivencia por los distintos subgrupos, vemos que, en los diferentes grupos de riesgo para el contagio, la hipoalbuminemia es un dato pronóstico en los pacientes heterosexuales y no en los drogadictos. Estas diferencias en el comportamiento de este dato biológico se deben, probablemente, a que en los drogadictos la hipoalbuminemia es reflejo, sobre todo, de unos inadecuados hábitos dietéticos que muestran estos pacientes en relación con su hábito tóxico, mientras que en los enfermos heterosexuales la hipoalbuminemia es reflejo de la afectación sistémica por parte del virus de la inmunodeficiencia, interviniendo en menor grado en su

desarrollo factores exógenos como es una inadecuada alimentación. En el resto de los subgrupos analizados, la hipoalbuminemia marca un peor pronóstico de supervivencia, en todos excepto en la población de enfermos con más de 500 linfocitos T CD-4, en los que la presencia de la hipoalbuminemia puede catalogarse de anecdótica. En el análisis estadístico multivariado, la hipoalbuminemia pierde su poder pronóstico probablemente por la estrecha correlación que muestra con la situación inmunitaria deprimida, de la cual puede ser reflejo y/o causa. Por lo tanto este parámetro más que un factor pronóstico, debe interpretarse como un marcador de la mala evolución que presenta la infección VIH-1, en el enfermo que la padece.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE HIPOALBUMINEMIA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|--------------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| HIPOALBUMIN. | NO | 58 | 54-62 | 82.6 | <0.00005 |
| HIPOALBUMIN. | SI | 27 | 18-34 | 60.0 | |

TABLA HIPOALBUMINEMIA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| HIPOALBUMIN. | 38.3 | 93 | 71 | 76.7 |

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS INMUNOLÓGICOS Y DE ACTIVIDAD VIRAL:

1º.- LINFOCITOS T CD-4:

Esta es la célula diana sobre la que ejerce el principal efecto patógeno el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Ha sido, además, la guía básica para el seguimiento de estos pacientes, tanto desde el punto de vista del pronóstico en cuanto a la supervivencia, como para la toma de decisiones terapéuticas con fármacos preventivos de infecciones oportunistas y con tratamientos antirretrovirales. En nuestros pacientes, hemos seguido las reglas establecidas y aceptadas universalmente, en cuanto a la administración de las distintas terapéuticas antirretrovirales y quimiopreventivas, basadas en la cifra absoluta de estas células. Así, se ha indicado el inicio de tratamiento antirretroviral cuando la cifra de linfocitos T CD-4 estuviese por debajo de 500/ml.(145,146), y se ha pautado tratamiento para la prevención de las infecciones oportunistas más frecuentes y graves, como son la neumonía por *P. carinii* y la encefalitis por el toxoplasma *Gondii* (120,148,149,150,151), cuando la cifra de estas células disminuía por debajo de 200/ml.

En nuestro estudio, hemos agrupado a los enfermos según la cifra absoluta de linfocitos T CD-4 que presentaran en el momento de entrar en el seguimiento, tomando esta determinación inicial como guía básica para valorar el estado de los mismos, y como referencia para conocer la influencia que los otros marcadores tienen en la supervivencia. La distribución de los pacientes según la cifra de los linfocitos T CD-4, ha sido regular en los 3 grupos establecidos, existiendo una cifra similar de pacientes en cada uno de ellos. El 33.6% están en fase 1, con un número de linfocitos T CD-4 igual o superior a 500 cel./ml., el

34.7% están en fase 2, linfocitos T CD-4 entre 200-499 cel./ml., y el 31.6% pertenecen a la fase 3, con un número de linfocitos T CD-4 menor de 200 cel./ml.

Analizando la supervivencia en los 3 grupos resultantes, vemos que, en el análisis global y en el que se realiza según los distintos subgrupos, resulta que en los pacientes con un número de linfocitos T CD-4 igual o superior a los 200 cel./ml., entre los 2 subgrupos de pacientes que resultan, que son aquellos en fase 1, y aquellos en fase 2, la supervivencia es semejante. Las diferencias se establecen entre los pacientes con un número igual o superior a 200 linfocitos T CD-4, y aquellos con menos de 200 linfocitos T CD-4, diferencias que son significativas tanto en el análisis bivariado como en el multivariado, de un modo además muy importante. El paso de la fase 2 a la fase 3 supone que la supervivencia disminuye en 39 meses. Este resultado viene a confirmar la importancia de la cifra de los linfocitos T CD-4, según estos se encuentren por encima o por debajo de 200/ml., dato que es básico en la concepción de la nueva clasificación de esta enfermedad, en vigor desde enero de 1.993, que vino a suplir a la clasificación previa, que estaba aceptada desde 1.983 (10).

Se demuestra que el pronóstico de supervivencia empeora drásticamente cuando la cifra absoluta de los Linfocitos T CD-4 disminuye por debajo de las 200 cel./ml., esperándose una supervivencia mejor mientras la cifra de estas células se mantenga por encima de los 200/ml.. Este comportamiento se mantiene en los subgrupos establecidos para el análisis de los diferentes factores pronósticos. El mantenimiento de una buena supervivencia en el paciente con una población linfocitaria de 200 o más cel./ml., podemos explicarlo por la aplicación de los tratamientos antirretrovirales disponibles hasta la actualidad, que hacen posible que los pacientes en fase 2, tengan una supervivencia semejante a aquellos en fase 1, al menos en este tipo de trabajos

que estudian la supervivencia de los enfermos a medio-corto plazo. Si nos hubiéramos planteado un estudio con un seguimiento más prolongado, de al menos 10 años, probablemente hubiéramos encontrado diferencias significativas entre las supervivencia de las 3 fases de la enfermedad. Este planteamiento refuerza la importancia que viene dándose a la aplicación precoz de los diferentes tratamientos antirretrovirales, en los pacientes asintomáticos, con lo cual se retrasa la llegada de las fases finales de la enfermedad en las que los fármacos disponibles en la actualidad pierden su capacidad de frenar el crecimiento y la replicación viral, mejorándose así la supervivencia.

TABLA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LINFOCITOS T CD-4

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE MUERTOS | P= |
|----------------|-------------|---------------------------------|--|-----------------|--------------------|
| LINFOCITOS T-4 | ≥500/ML. | 63 | 59-66 | 1.3 | <0.00005 |
| LINFOCITOS T-4 | 200-499/ML. | 69 | 64-75 | 7.0 | |
| LINFOCITOS T-4 | <200/ML. | 30 | 27-34 | 52.4 | |

Diferencias entre todos los grupos: I vs. II, $p=0.0355$; I vs III, $p<0.00005$; II vs III, $p<0.00005$.

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS DE ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO :

1º.- BETA 2 MICROGLOBULINA:

La cuantificación plasmática de esta proteína de bajo peso molecular ha sido estudiada exhaustivamente como un importante marcador pronóstico, cuyo aumento va asociado a una mala evolución de la enfermedad.

Si tenemos en cuenta que: 1º) Los niveles plasmáticos de la Beta-2 microglobulina reflejan el grado de actividad del sistema inmunitario, debido a que se asocian con un recambio linfocitario elevado, y 2º) Que durante la historia natural de la infección por el VIH-1 hay una actividad replicativa viral intensa y continua, recordemos que cada 6 horas se renueva la mitad de la población viral plasmática circulante, siendo este recambio total en 1-2 semanas, lo que supone, en los linfocitos T CD-4, que cada 2 días se destruya y se regenere la mitad de la población linfocitaria circulante lo cual representa un recambio celular del orden de 2×10^9 linfocitos diario (247); considerando pues estos datos, es lógico el esperar que junto con el avance de la enfermedad, que viene marcado por una mayor actividad destructiva del retrovirus, se presenten unos valores más elevados de este parámetro biológico en plasma.

Para verificar este razonamiento, en nuestro estudio hemos dividido a los pacientes en 3 grupos, según que los valores plasmáticos de la Beta-2 microglobulina estén en los límites de la normalidad, es decir menores de 1.5 nanogr./ml., entre 1.5 y 2.5 nanogr./ml., y superiores a 2.5 nanogr./ml. En la estadística descriptiva, vemos que los pacientes con valores más bajos de esta proteína son los que tienen las mejores poblaciones linfocitarias. Así, cuando el valor de la Beta-2 microglobulina es menor de 1.5 nanogr./ml., en el 100% de los casos los linfocitos T CD-4 son de más de 200/ml. En nuestra serie, ningún paciente con un nivel normal de esta proteína, tienen una cifra de linfocitos T CD-4 inferior a 200/ml. Es de destacar que entre los pacientes con unos niveles de Beta-2 microglobulina normales no se detectan fallecimientos durante el tiempo que ha durado el estudio.

En los pacientes con niveles de Beta-2 microglobulina entre 1.5 y 2.5 nanogr./ml., el 84% de estos tienen más de 200 linfocitos T CD-4, y en los

enfermos con cifras superiores a 2.5 nanogr./ml., casi el 50% de ellos están en la última fase de la enfermedad, es decir con un número de linfocitos T CD-4 menor de 200/ml. A la vista de estos resultados, podemos decir que los niveles de esta proteína se relacionan con la cifra de los linfocitos T CD-4, esperándose cifras más bajas de linfocitos T CD-4 conforme los valores de la Beta-2 microglobulina son mayores.

Este parámetro muestra una sensibilidad alta, la mayor de todos los datos biológicos analizados hasta el momento, que es del 81%, calculada para un valor superior a 2.5., aunque su especificidad es baja, del 59%. Su valor predictivo positivo es bajo, del 48%, y su valor predictivo negativo es aceptablemente elevado, del 87%.

Respecto a la supervivencia de los diferentes grupos según los niveles plasmáticos de la Beta-2 microglobulina, vemos, en el análisis bivariado, que las diferencias se establecen entre el grupo de los pacientes que tienen niveles altos, superiores a 2.5 nanogr./ml., y aquellos con valores inferiores a 2.5 nanogr./ml. Si dividimos a los pacientes que tienen valores de esta proteína inferiores a 2.5 nanogr./ml., en dos grupos, uno con niveles medio-altos, entre 1.5 y 2.5 nanogr./ml., y otro con niveles bajos, menores de 1.5 nanogr./ml., resulta que entre estos dos últimos grupos de enfermos no se establecen diferencias significativas entre sus supervivencias. La explicación que podemos dar a este hecho es que, al igual que sucede con los linfocitos T CD-4 y la igualdad en las supervivencias de los pacientes con L.T. CD-4 superiores a 500 cel./ml., y con los que tienen entre 500 y 200 cel./ml., y en base a la estrecha correlación establecida entre los niveles plasmáticos de esta proteína y las poblaciones de linfocitos T CD-4, la aplicación precoz de los tratamientos antirretrovirales va a producir una equiparación entre las supervivencias de los pacientes con cifras de Beta-2 microglobulina menores de 2.5 nanogr./ml., al

igual que la produce entre los pacientes con cifra de linfocitos T CD-4 superior a 200 cel./ml., aunque, y de un modo semejante a lo planteado al discutir sobre la igualdad en la supervivencia entre las fases 1 y 2 de los linfocitos T CD-4, un estudio con un tiempo de seguimiento más prolongado pudiera haber detectado diferencias entre las supervivencias de los pacientes con cifras de Beta-2 microglobulina menores de 2.5 nanogr./ml. Esta diferencia en la supervivencia se mantiene y es significativa en el estudio multivariado, deduciéndose que la Beta-2 microglobulina es un parámetro pronóstico independiente en cuanto a la supervivencia de los pacientes con infección VIH-1.

En el análisis de este factor en los distintos subgrupos de enfermos establecidos, vemos que en los pacientes ADVP, a diferencia de otros trabajos, en los que se informan de resultados contradictorios respecto de la utilidad de este factor como marcador en este grupo de enfermos, la Beta-2 microglobulina tiene significado pronóstico estadístico, estableciéndose diferencias entre las supervivencias según el valor de este parámetro sea superior o inferior a 2.5 nanogr./ml., en este grupo de riesgo así como en el resto de los subgrupos analizados, salvo si dividimos a los pacientes según sus niveles de L.T. CD-4, donde la Beta-2 microglobulina no añade información pronóstica. Esta falta de significación probablemente se deba a que en el análisis por subgrupos, la prueba sea menos potente estadísticamente al disminuir el número de sujetos sobre los que se aplica dicha prueba. A pesar de esto, y a la vista de los resultados, pensamos que la Beta-2 microglobulina es un factor pronóstico a tener en cuenta como parámetro independiente de supervivencia, y que está estrechamente relacionado con la mala evolución de la enfermedad. La relación de esta proteína, la elevación de sus parámetros, con la presencia de cepas víricas formadoras de sincitios, de conocida mayor capacidad patógena, puede ser una explicación válida de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Como ha quedado comentado previamente, en algunos estudios realizados en los pacientes ADVP, en los que se analiza su valor predictor de progresión, se ha informado de un escaso o nulo valor pronóstico de esta proteína (85,154,164), debido probablemente a que los niveles elevados detectados se deben a los estímulos infecciosos continuados a los que se ven sometidos estos enfermos en relación a sus hábitos tóxicos. Nuestro estudio determina el valor pronóstico independiente de este parámetro, en cuanto a la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH-1, también en los drogadictos, aunque debemos tener presente que nuestros pacientes drogadictos, en la mayoría de los casos, han abandonado la practica activa habitual de su hábito tóxico, siendo el contacto con las drogas esporádico en alguno de ellos, por lo que las cifras obtenidas de Beta-2 microglobulina no están influidas por los estímulos presentes en los drogadictos activos y que son la causa probable de la irregularidad de este parámetro como factor pronóstico en otros estudios llevados a cabo con ADVP con consumo habitual.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LA BETA-2 MICROGLOBULINA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-----------|-------|---------------------------------|--|------------|---------|
| B-2 MICRO | BAJA | | | 100 | <0.0005 |
| B-2 MICRO | MEDIA | 63 | 60-67 | 93.5 | |
| B-2 MICRO | ALTA | 42 | 43-46 | 68.9 | |

Diferencias a expensas del grupo baja y alta, $p=0.00005$, y media y alta $p=0.001$. No se establecen diferencias entre los grupos baja y media.

TABLA B-2 MICROGLOBULINA ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| B-2 m. alta. | 81 | 58.6 | 48 | 87 |

2º.- ADENOSINA DESAMINASA SÉRICA:

La actividad sérica elevada de esta enzima citoplasmática se ha propuesto como un marcador de la mala evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Diversos trabajos así lo han demostrado (119,174,181). En ellos se ha relacionado la presencia de niveles elevados de la enzima con las fases avanzadas de la enfermedad, debido a la destrucción linfocitaria aumentada que se produce conforme la infección progresa a estadios finales, por una mayor actividad destructiva del VIH-1, de cuya actividad es reflejo el aumento sérico de la ADA. Efectivamente, en nuestro trabajo hemos constatado que la presencia de niveles séricos elevados de la ADA es más frecuente conforme los pacientes se encuentran en las fases avanzadas de la enfermedad, aunque esta relación se establece pero no con la rotundidad de otros parámetros biológicos analizados, pues de los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD-4, tienen niveles séricos de ADA normales un 40%, y un 47% de los pacientes con más de 200 linfocitos T CD-4 tienen niveles de ADA sérico elevados. A la vista de estas proporciones, en nuestro trabajo la relación de la elevación del ADA con la disminución de las cifras de linfocitarias, queda menos establecida.

Es un parámetro con una sensibilidad baja, del 60%, una especificidad aún menor, del 53%, un valor predictivo positivo del 37.5% y un valor predictivo

negativo del 74%. Estos cálculos son referidos tomando como niveles altos los valores de la ADA sérica superiores a 30 U./l..

En el análisis bivariado de la supervivencia vemos que las diferencias se establecen con valores plasmáticos muy elevados de esta enzima que tiene un valor sérico normal de 6.8-18.2 U./l.. Se necesitan cifras altas, por encima de 30 U./l., para poder encontrar diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, puesto que con cifras medianamente elevadas con valores entre 20 y 30, no se detectan supervivencias distintas. Probablemente, este hecho pueda deberse a que es en estas cifras tan marcadamente elevadas de la ADA sérica, donde este parámetro es reflejo de una destrucción más importante de los linfocitos T CD-4.

Analizando los resultados en los distintos subgrupos, vemos que es solo en los pacientes jóvenes, los que cuentan con menos de 35 años, en los que este parámetro muestra diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la supervivencia. A pesar de la diferencia informada, significativa desde el punto de vista estadístico, en la práctica clínica no tiene relevancia, pues en tiempo la supervivencia entre los pacientes con ADA sérica por encima o por debajo de 30, es de 4 meses, con intervalos de confianza muy semejantes.

En el análisis multivariado este factor pierde su valor pronóstico, probablemente por la relación que tiene con la cifra de los linfocitos T CD-4.

Por lo tanto podemos decir que, según se desprende de nuestro estudio, las cifras altas de la Adenosina Desaminasa Sérica se relacionan con una peor supervivencia, al mostrar y ser reflejo directo de la destrucción de los linfocitos T CD-4, lo que sucede y es consecuencia, de la evolución de la enfermedad, que progresa a estadios más evolucionados. No es útil como factor pronóstico

al ser un parámetro muy inespecífico, pudiendo interpretarse como un marcador de la mala evolución de la enfermedad.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN ADA SÉRICA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| ADA SÉRICA | BAJA | 54 | 49-60 | 84.7 | 0.0272 |
| ADA SÉRICA | MEDIA | 53 | 47-59 | 84.3 | |
| ADA SÉRICA | ALTA | 46 | 42-51 | 76.8 | |

Las diferencias se establecen entre los grupos con valores bajos o medios a altos, $p=0.0268$. En el resto no hay diferencias; normal vs. medio, $p=0.066$; medio vs. alto $p=0.055$.

TABLA ADA SÉRICA ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|----------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| ADA ALTA | 60 | 53 | 37.5 | 74 |

3º.- INMUNOGLOBULINAS (IG.):

3º-1: INMUNOGLOBULINA A (Ig.A):

Dentro de las alteraciones que ocurren en la inmunidad humoral ligadas a la infección por el VIH-1, como son la proliferación espontánea de las células B, el incremento de inmunocomplejos circulantes, y la producción policlonal de inmunoglobulinas, el incremento de la Ig.A ha sido preconizado como un factor pronóstico importante, ligado a una mala evolución de la enfermedad. Esta inmunoglobulina, producida mayoritariamente por el tejido linfoide asociado a las mucosas y que es la que predomina en las secreciones corporales externas, se ha mostrado en diversos estudios como un marcador pronóstico

estrechamente asociado con una mala evolución de la enfermedad (48,52,86,91,99,154,188,189,208).

La Ig.A es la que presenta una menor prevalencia entre los pacientes VIH-1 positivos (189), ya que en estos pacientes, sobre todo en los pertenecientes al grupo de riesgo ADVP, es frecuente el hallazgo de un aumento de las inmunoglobulinas sobre todo a expensas de la Ig.G y de la Ig.M (195). Las causas de este incremento, son varias, numerándose como probables la presencia de estímulos antigénicos inespecíficos, como las drogas de uso parenteral y sus adulterantes, infecciones víricas concomitantes, sobre todo por el virus de Epstein-Barr y por el citomegalovirus, que son virus que cooperan o estimulan la producción policlonal de células B (189). A pesar de esto, solo el aumento de la Ig.A caracteriza a las fases avanzadas de la enfermedad (85).

El aumento de la Ig.A, pues, se ha mostrado como un importante factor pronóstico que va asociado a una mala evolución de la enfermedad, a estadios más avanzados. Este valor pronóstico, no se detectó en los estudios de supervivencia realizados antes de 1.990, estudios efectuados con tiempos cortos de seguimiento, menores de 3 años. Posteriormente, en estudios realizados más recientemente, con tiempos de seguimiento más prolongados, si se confirmó su papel de factor pronóstico (188).

Su aumento parece estar en relación con un estímulo producido por la interleucina 6, sustancia muestra una producción incrementada en la infección por el VIH-1, y que estimula la producción de inmunoglobulina A por parte de las células B. También es posible que influyan en este aumento de la Ig.A, las infecciones pulmonares e intestinales que ocurren en las fases avanzadas de la enfermedad (85,91,248).

En nuestro trabajo hemos confirmado lo que estamos comentado respecto a la Ig.A (v.n.=90-450 mgr./dl.). Efectivamente, en nuestros pacientes hemos comprobado un aumento de las 3 inmunoglobulinas principales la Ig.G, la Ig.M y la Ig.A, pero es la Ig.A la que muestra una menor prevalencia en su elevación, puesto que la detectamos elevada en el 20% de los enfermos, mientras que las otras 2 están aumentadas en un 70% la Ig.G y en un 52% la Ig.M. Esta elevación se da, sobre todo, conforme avanza la infección y disminuyen el número de linfocitos T CD-4, es decir los pacientes con niveles bajos de estas células, por debajo de 200 cel./ml., son los que muestran valores de Ig.A elevados. Del total de pacientes con valores de Ig.A altos, el 66% tienen menos de 200 linfocitos T CD-4, mientras que solo el 12% tienen más de 500 /ml., y tienen entre 200 y 499 linfocitos T CD-4 el 22% de enfermos con hipergammaglobulinemia Ig. A. Según nuestros resultados, es un factor con una sensibilidad escasa, del 42%, pero con una alta especificidad, del 90%. Su valor predictivo positivo es del 66% y su valor predictivo negativo es del 77%

Estudiando la supervivencia, en el análisis estadístico bivariado, resultan diferencias muy evidentes en los meses de vida de nuestros pacientes, según tengan o no niveles de Ig.A elevados, ya que se calcula en el global de enfermos, para un paciente con niveles normales de esta inmunoglobulina una supervivencia media de 63 meses, que pasa a ser de 30 meses si resulta que presenta una Ig.A elevada. Estas diferencias se mantienen en los distintos subgrupos de pacientes, divididos según el grupo de riesgo ADVP y heterosexual, según la edad sea menor de 35 o de 35 o más años, según el sexo y según la fase de la enfermedad. En cada uno de estos subgrupos de pacientes, la elevación de la inmunoglobulina A marca una supervivencia media inferior, en todos los casos en más de 12 meses, a la calculada si la Ig.A resulta elevada, además con diferencias estadísticamente significativas. A

destacar el impacto que este factor muestra en los pacientes cuando los agrupamos por las poblaciones linfocitarias, ya que a igualdad de cifras de linfocitos cooperadores, la elevación de la Ig.A determina una supervivencia menor, hecho más destacable cuando estas cifras son menores de 200 cel./ml., lo que nos viene a confirmar la estrecha relación que la elevación de la Ig.A guarda con las fases avanzadas de la enfermedad.

Realizando el análisis multivariado, vemos que este parámetro se muestra independiente del resto de factores pronósticos, reafianzándose el argumento de que la inmunoglobulina A es uno de los principales datos biológicos pronósticos asociados a una mala evolución en la enfermedad por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana .

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE IG. A. ALTA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-------------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| IG. A. ALTA | NO | 63 | 58-67 | 88.3 | <0.00005 |
| IG. A. ALTA | SI | 30 | 26-34 | 51.1 | |

TABLA IG. A. ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| IG. A ALTA | 42 | 90 | 66 | 77.3 |

3º-2 : INMUNOGLOBULINAS G Y M :

Como hemos comentado en el apartado anterior, ambas inmunoglobulinas se detectan elevadas en los pacientes con infección por el VIH-1, con una prevalencia elevada y en relación a circunstancias ya referenciadas al hablar de las causas descritas que producen la elevación de la Ig.A, que son válidas para explicar las elevaciones de estas inmunoglobulinas. La elevación de la Ig.G (v.n.=850-1800 mgr./dl.) y de la Ig.M (v.n.=60-250 mgr./dl.) se ha relacionado estrechamente con la persistencia de los enfermos en el uso de la drogadicción parenteral, en este hábito tóxico. En nuestro estudio hemos comprobado que ambas inmunoglobulinas tienen una elevada prevalencia entre nuestros enfermos, pues hay un número importante de pacientes que se presentan con cifras elevadas de ellas. Si analizamos en que enfermos predominan estas elevaciones, vemos que la distribución de los pacientes que presentan aumento de la Ig.G y de la Ig.M en las 3 fases de la enfermedad es muy regular, pues el porcentaje de pacientes que muestran cifras elevadas de ellas es semejante para las 3 fases en que lo dividimos según el número de linfocitos T CD-4. Nosotros no hemos hecho un seguimiento entre nuestros pacientes en relación al contacto que estos mantenían con la drogadicción y así poder comprobar una posible normalización de las inmunoglobulinas al cesar la toxicómana activa, como está descrito en la literatura, debido a las dificultades que supone el determinar este punto, por la frecuencia de contactos esporádicos que se recogen entre los pacientes en un seguimiento más o menos prolongado de individuos usuarios de drogas por vía parenteral, y posteriormente por como interpretar la posible influencia de estos contactos esporádicos en las cifras de estos parámetros.

En la literatura, no está descrita la asociación entre cifras elevadas de inmunoglobulina G y M con una peor supervivencia, aunque hay un estudio

realizado en 1.990 por Cerveró y col. en el que se describe la asociación de cifras elevadas de inmunoglobulina M con estadios avanzados de la infección por el V.I.H.-1 (99); no obstante hay estudios que no encuentran dicha relación (85). Nuestros resultados están acordes con esta información, pues no hemos detectado diferencias entre las supervivencias de los pacientes con cifras normales de estas inmunoglobulinas y aquellos con cifras altas, en el análisis global y en el efectuado entre los distintos subgrupos. Aunque para la Ig.M, en el subgrupo de pacientes con 35 o más años, se detecta una peor supervivencia para aquellos con cifras de Ig. M elevadas, significativas desde el punto de vista estadístico y clínico, pues hay una diferencia de 21 meses en la supervivencia a favor de aquellos con cifras normales de Ig.M .

Por lo tanto, a la vista de lo comentado, podemos decir que la elevación de las inmunoglobulinas es una alteración frecuente entre los pacientes VIH-1 positivos, sobre todo para la Ig. G y la Ig.M, en relación con estímulos inmunológicos inespecíficos bien en relación con hábitos tóxicos, bien con complicaciones infecciosas, bien con el propio virus de la inmunodeficiencia humana, y que es la elevación de la Ig.A la que está más en relación con las fases finales de la enfermedad, por lo tanto la que demuestra una mayor relación con la infección por el VIH-1 y algún producto vírico, probablemente una interleucina, que produzca su elevación.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE IG. G. ALTA.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| IG. G ALTA | NO | 53 | 49-57 | 83.9 | 0.0234 |
| IG. G ALTA | SI | 55 | 49-61 | 79.8 | |

TABLA IG. G. ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| IG G. ALTA | 74 | 32 | 33 | 73.3 |

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN IG. M. ALTA

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|------------|-------|---------------------------------|--|------------|--------|
| IG. M ALTA | NO | 56 | 50-61 | 79.1 | 0.2597 |
| IG. M ALTA | SI | 51 | 47-55 | 82.9 | |

TABLA IG.M ALTA EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| IG. M ALTA | 50 | 47.1 | 30 | 67.5 |

4º.- LINFOCITOS T CD-8:

Tras el inicio de la infección por el VIH-1, se produce un aumento defensivo en las cifras de los linfocitos T CD-8. Esta elevación se mantiene durante el largo periodo de tiempo en que el paciente infectado permanece clínicamente asintomático(191). A estas células se les ha achacado un papel protector frente al VIH-1, en relación con la detección de la proliferación viral comprobada "in vitro". En base a estos hallazgos se ha postulado que los Linfocitos T CD-8 pueden suponer una importante respuesta protectora por parte del sistema inmunitario, frente a la infección por el VIH-1 (191). Hay estudios que no dan a

los Linfocitos T CD-8 un papel predictor de mala evolución independiente de los T CD-4. Otros estudios relacionan cifras altas de estos linfocitos T CD-8 con una próxima disminución rápida de los T CD-4 (249) o con una progresión a SIDA (250). En otros trabajos, en cambio, las cifras altas de los linfocitos T CD-8 se han visto relacionadas con los pacientes varones infectados por vía sexual que cumplían los criterios de progresores lentos (68,79). Otros estudios hallan el uso en la determinación de la cifra absoluta de los linfocitos T CD-8 como un buen marcador para la previsión de muerte en los pacientes con infección por el VIH-1, cuando hay una cifra baja de estas células, con el inconveniente de contar con un número escaso de mujeres, en un estudio llevado a cabo con este objetivo por Schlumpberger y col. (191). Fernandez-Cruz y col. encuentran relación entre un bajo número de linfocitos T CD-8 y la progresión a SIDA en pacientes ADVP (154).

En nuestro trabajo, hemos buscado la importancia que puedan tener las determinaciones de linfocitos T CD-8, cifras en disminución, en la supervivencia de nuestros pacientes VIH-1 positivos. Si vemos la distribución en las fases, marcadas por los linfocitos T CD-4, que tienen los pacientes con valores disminuidos de linfocitos T CD-8, vemos que casi el 60% de los mismos están en la última fase de la enfermedad, es decir, con menos de 200 linfocitos T CD-4. Este factor pronóstico tiene una sensibilidad apreciable, del 72%, y una especificidad del 75.6%. Lo más destacable es su poder como valor predictivo negativo que es del 85.34%, mientras que su valor predictivo positivo es del 58%.

Analizando la supervivencia por el método estadístico bivariante, objetivamos una diferencia importante a favor de aquellos pacientes que conservan elevados su número de células T CD-8, tanto en el análisis global como en el de los distintos subgrupos de pacientes, sean los contagiados por vía

heterosexual o por la drogadicción, sean los hombres y las mujeres, o los de más de 35 años o los que tienen esta edad o menos años. Si dividimos a los pacientes según el número de L.T. CD-4, observamos que, en los enfermos con menos de 200 linfocitos T CD-4/ml., la presencia de un número de linfocitos T CD-8 baja, marca una peor evolución, con una supervivencia media resultante menor de 1 año, dato que debe tenerse en cuenta debido a la escasa supervivencia que se da para los enfermos en última fase de la enfermedad, que empeora, pues, de modo significativo si consideramos a los linfocitos T CD-8. En el análisis multivariante este factor pierde su valor independiente, probablemente por su estrecha correlación con la cifra de los L. T CD-4, relación que se establece al producirse el avance de la enfermedad hacia los últimos estadios, con lo que hay un descenso en todos los elementos celulares de la serie blanca medular, descenso que afecta a las células linfocitarias y a sus subclases, siendo las más significativas las de los linfocitos T CD-4 y CD-8.

Por lo tanto podemos decir que nuestro estudio avala lo que se ha detectado en otros. Se confirma la importancia de los linfocitos T CD-8 en la infección por el VIH-1, como célula que se estimula para producir una respuesta inmunitaria frente a la infección desde el inicio de la misma, y causar así una limitación en la proliferación viral, lo que en las fases iniciales se traduce en un aumento en su cifra. Con la progresión de la enfermedad se produce su descenso cuantitativo, que se produce junto al de las otras poblaciones linfocitarias, lo que implica la pérdida de esta protección, que condicionará una mala evolución de la enfermedad, con una claudicación en los mecanismos inmunológicos defensivos del organismo frente a la infección por el VIH-1, condicionando, en última instancia, la muerte del paciente infectado.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LINFOCITOS T CD-8.

| VARIABLE | GRUPO | SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES | IC AL 95% DE LA SUPERVIVENCIA MEDIA | % DE VIVOS | P= |
|-------------|-------|---------------------------------|--|------------|----------|
| L.T-8 BAJOS | NO | 64 | 59-69 | 90.5 | <0.00005 |
| L.T-8 BAJOS | SI | 42 | 37-46 | 65.7 | |

TABLA LINFOCITOS T CD-8 BAJOS EN RELACIÓN CON LINFOCITOS T CD-4<200

| VARIABLE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | V.P.POSITIVO | V.P.NEGATIVO |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| L.T-8 BAJO | 72 | 75.6 | 58 | 85.3 |

Hasta aquí, hemos desarrollado el estudio con los factores pronósticos epidemiológicos, clínicos y biológicos sencillos y al alcance de los laboratorios más convencionales. Hemos visto que la mayoría de ellos dan una idea de la evolución de la enfermedad en los pacientes, permitiéndonos el hacernos un planteamiento de como está de evolucionada la infección por el VIH-1 en los mismos. En general podemos decir que estos son unos factores poco sensibles, pues solo uno de los biológicos ha mostrado una sensibilidad superior al 80%, y este ha sido la Beta-2 microglobulina. En cambio nos encontramos que hay un buen número de factores biológicos que tienen especificidades altas, en torno al 90% o superiores a esta cifra, como son la hemoglobina, los leucocitos, los linfocitos, los neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular, los triglicéridos, la albúmina y la inmunoglobulina A. Respecto al valor predictivo positivo de enfermedad, vemos que solo son 2 los factores que lo tienen alto, superior al 80% y son los neutrófilos y los linfocitos. En cambio, el valor predictivo negativo es considerable en ,al menos 9 factores biológicos que lo

tienen superior al 75% y son la hemoglobina, los leucocitos, los linfocitos, los neutrófilos, las plaquetas, la VSG, la Beta-2 microglobulina y la inmunoglobulina A. Por lo comentado, podemos decir que hay factores biológicos que son sencillos de obtener y que creemos de utilidad en el manejo cotidiano de la enfermedad en nuestros pacientes infectados por el VIH-1. De las 6 condiciones que pedíamos en la introducción que deberían cumplir los marcadores predictivos, como necesarias para poder ser considerados como factores pronósticos, vemos que la sensibilidad y la precocidad no se cumplen, pues son parámetros indirectos y están sujetos a múltiples influencias fisiológicas y cuando están alterados la enfermedad se encuentra evolucionada, aun así el resto de condicionantes requeridos están ampliamente cumplidos, como son la especificidad, sobre todo para los ya nombrados, reproducibles fácilmente, disponibles y económicos.

En la actualidad, en lo referente a marcadores de evolución de la enfermedad ocupa un lugar preferente, por no decir principal, la determinación del número de partículas víricas circulantes o CARGA VIRAL, que ha demostrado ser una prueba que refleja fidedignamente la actividad vírica en los pacientes infectados durante toda la evolución de la enfermedad, independientemente de cualquier otro factor (224,247). Nosotros preconizamos el uso de los factores pronósticos sencillos que hemos desarrollado en este trabajo, cuando las circunstancias económicas, técnicas, o de cualquier otro tipo hagan muy difícil o imposible la determinación de la carga viral. Animamos a los investigadores a que en el futuro se intenten establecer relaciones entre la carga viral y los marcadores tratados en este trabajo, con tiempos de seguimiento más largos, pues creemos que deben potenciarse las posibles interrelaciones que puedan existir entre ambos grupos de parámetros, y así las virtudes de unos puedan minimizar los defectos de los otros.

Para sintetizar lo anteriormente expuesto, y desde un punto de vista más práctico, podemos decir que en los pacientes con infección VIH-1, independientemente del grupo de riesgo epidemiológico al que pertenezcan, para poder emitir un pronóstico en cuanto a la supervivencia, los parámetros fundamentales que nos orientan son : 1º. En los clínicos, la presencia de dermatitis seborreica y de toxoplasmosis cerebral. 2º. En los biológicos, la fase de la enfermedad, que viene representada por la cuantificación de los linfocitos T CD-4, la Beta-2 microglobulina, y la Inmunoglobulina A.

En ausencia de alguno de estos factores, podemos argumentar :

1º- En lo referente a los clínicos, la pérdida de peso superior al 10% de la inicial sin causa aparente que la justifique, y la neumonía por el *P. carinii*, son complicaciones que informan de una menor supervivencia, mientras que la presencia de linfadenopatía generalizada persistente nos habla de un mejor pronóstico de vida. El resto de complicaciones clínicas estudiadas no aportan información adicional a la supervivencia.

2º- Respecto a los parámetros biológicos, la presencia de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, elevación de la VSG, hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, descenso de los linfocitos T CD-8, y la elevación del ADA sérico, informan de un peor pronóstico vital.

3º- En los epidemiológicos, los pacientes de más edad van a presentar una peor supervivencia. Los enfermos pertenecientes al grupo de riesgo heterosexual, inicialmente tienen un peor pronóstico vital .

Si hacemos la distinción entre los distintos grupos de enfermos divididos por datos epidemiológicos vemos que :

1º- Según el grupo de riesgo: - En los enfermos drogadictos la edad tiene una menor importancia a la hora de establecer un pronóstico vital, pues en este

grupo es excepcional el encontrarse enfermos con más de 40 años, con lo que este factor pierde protagonismo. En cambio entre los pacientes heterosexuales, se establecen diferencias de edad importantes con lo que es posible analizar y ver la influencia que tiene en la supervivencia una edad avanzada.

Si nos fijamos en los factores biológicos, vemos que en los ADVP la hipocolesterolemia y la hipoalbuminemia no tienen significado a la hora de pronosticar la supervivencia. En cambio en los heterosexuales sí que la tienen. Achacamos estas diferencias a que en el grupo de riesgo ADVP, estos parámetros analíticos están más influenciados por factores exógenos de importancia como son unos hábitos alimenticios irregulares, mientras que en los pacientes heterosexuales este dato analítico expresa más fielmente los mecanismos implicados en su aparición, cuya presencia produce una menor supervivencia.

2º- Según la edad: En los pacientes más jóvenes, de menos de 35 años, la presencia de plaquetopenia parece aportar información adicional respecto a una peor supervivencia. La hipertrigliceridemia y un aumento del ADA sérico también son datos a tener en cuenta en estos enfermos a la hora de establecer un pronóstico en cuanto a la supervivencia.

En cambio en los pacientes de 35 años o más, los datos analíticos referidos en los más jóvenes, no tienen valor como predictores de la supervivencia, mientras que sí la tiene la hipocolesterolemia.

3º- Según el sexo: En los pacientes varones, la pertenencia a un determinado grupo de riesgo condiciona una peor supervivencia. Según nuestro estudio los hombres heterosexuales tienen una supervivencia más limitada., mientras que en las mujeres no sucede esto. Achacamos este resultado a que en los varones de nuestro estudio se producen diferencias más marcadas según la edad, pues

el 57% de los hombres heterosexuales tienen más de 40 años, mientras que este porcentaje en las mujeres es del 19%. Esta misma distribución puede influir en que el colesterol sea el único dato analítico que muestra una supervivencia distinta según el grupo analizado sea el de los hombres o el de las mujeres.

3º- Según la población linfocitaria: En el grupo de pacientes de más de 500 Linfocitos T CD-4, el único parámetro analítico que marca diferencias en la supervivencia es la presencia de hipertrigliceridemia.

En los pacientes con linfocitos T CD-4 entre 499 y 200 cel./ml., la presencia de anemia, neutropenia, elevación de la VSG e hipoalbuminemia, implican un peor pronóstico vital.

En los enfermos que tienen menos de 200 linfocitos T cooperadores por ml. de plasma, la pertenencia al grupo de riesgo de los heterosexuales empeora la supervivencia, al igual que la detección de anemia, leucopenia, linfopenia, elevación de la VSG, hipoalbuminemia y disminución de los linfocitos T CD-8.

CONCLUSIONES

1ª.-: La supervivencia media, en el conjunto de los 452 pacientes con infección VIH-1, calculada desde su entrada en el estudio, ha sido de 56 meses.

2ª.-: En relación con la supervivencia, el pronóstico es peor para los enfermos contagiados por vía heterosexual, los de edad igual o superior a los 35 años y los que presentan un recuento de linfocitos T CD-4 inferior a 200/ml.

3ª.-: Según el análisis multivariante, solo los siguientes factores tienen valor pronóstico de forma independiente:

- a) -Clínicos: Dermatitis seborreica ($p= 0.0088$), y toxoplasmosis cerebral ($p= 0.0001$)
- b) -Biológicos: Linfocitos T CD-4 ($p< 0.00005$), B-2 microglobulina ($p<0.0005$), y la Inmunoglobulina A ($p<0.00005$) .

4ª.-: Así mismo, mediante análisis univariante, muestran valor pronóstico, en el conjunto de pacientes con infección VIH-1, los siguientes parámetros:

- a) -Epidemiológicos, asociados a mal pronóstico: La pertenencia al grupo de riesgo heterosexual, y la edad igual o superior a los 35 años.
- b) -Clínicos, asociado a buen pronóstico está la presencia de linfadenopatía generalizada persistente.

-Clínicos asociados a mal pronóstico están los siguientes factores: Muguet, síndrome constitucional, TBC. pulmonar y neumonía por *Pneumocystis carinii*.

- c) -Biológicos, asociados a mal pronóstico están: Anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, VSG elevada, hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, disminución de los linfocitos T CD-8, elevación de la ADA sérica y elevación de la Inmunoglobulina G.

5ª.-: Al analizar estos factores, entre los diversos subgrupos de pacientes establecidos según parámetros epidemiológicos elementales, en los distintos análisis univariados efectuados, observamos las siguientes particularidades:

- En los pacientes de 35 años o más, el aumento de la Ig. M se muestra con valor pronóstico independiente.
- En los pacientes con 500 o más linfocitos T CD-4/ml., solo la hipertrigliceridemia y el aumento de la Ig.A, demuestran su valor pronóstico independiente.
- En los infectados con un número de linfocitos T CD-4 entre 200 y 499/ml., son factores pronósticos independientes solo la anemia, la neutropenia, el aumento de la VSG, la hipoalbuminemia, y el aumento de la Ig. A.
- En los enfermos con menos de 200 linfocitos T CD-4, el grupo de riesgo, la anemia, la leucopenia, la linfopenia, el aumento de la VSG, la hipoalbuminemia, el descenso en el número de linfocitos T CD-8, y el aumento de la Ig. A, son los parámetros que se han mostrado con un valor pronóstico independiente en el análisis univariado.

6ª.-: Por el contrario, en el conjunto de pacientes, en el análisis univariado, el sexo, la aparición de herpes zoster, de neumonía bacteriana, de TBC diseminada, la plaquetopenia, el aumento de la Ig. M, así como la coinfección por los virus hepatotópicos B y C, no han mostrado relación con la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1 : Gottlieb M, Schroff R, Schaubert H, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
- 2: Leal M. Retrovirus, droga y sexo: una reflexión más allá de la medicina. Med Clin (Barc) 1995; 105: 255-256.
- 3: Cabasés Hita JM. ¿Cuanto nos cuesta el sida?. Med Clin (Barc) 1995; 104: 573-575.
- 4: El virus del SIDA. Un desafío pendiente. Luis Carrasco. 1996. Editorial Hélice.
- 5: J.M. Gatell. historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med. Clin. (Barc.) 1988; 90: 509-514.
- 6: Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey R et al. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-71.
- 7: Gallo RC. HIV The cause of AIDS. An overview of its biology. Mechanism of disease induction and our attempts to control it. J Acquir Immun Def Synd 1987; 1: 521-35
- 8: Jay A. Levy. Patogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hospital Practice (ed. esp.) Vol. 6, Num. 4, Abril, 1991 31-39
- 9: Manual del SIDA. Patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento. Vicenç Soriano, Juan Gonzalez-Lahoz. Primera edición.
- 10: Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 3ª edición. J.M. Gatell, B. Clotet Sala, D. Podzamczak Palter, J.M. Miró Meda.

- 11: Catherine M. Wilfert. Infección por el VIH durante el embarazo y en pediatría. Hospital Practice (ed. esp.) Vol. 6, Núm. 9, Noviembre, 1991. 61-72.
- 12: Almudena Sampalo Lainz y Manuel López-Gómez. De la infección por VIH al sida: mecanismos inmunobiológicos. Med. Clin (Barc.) 1994;103: 454-457.
- 13: Greenberg P. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hospital Practice (ed. esp.) 1992; 7: 63-72.
- 14: Weiss RA. How does HIV cause AIDS? Science 1993; 260: 1.273-1.278.
- 15: Pantaleo G. Graziosi C. Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328: 327-335.
- 16: Piatak M., Saag M. Yang L, Clark S, Kappes J, Luk K et al. High levels of hiv-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR . Science 1993; 259: 1749-1754.
- 17: Vicenç Soriano Juan González-Lahoz . VIH sin sida, pero no sida sin VIH. Med Clin (Barc) 1995; 105: 172-173.
- 18: Ho D, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 1989;321: 1621- 1.625
- 19: Greene WG. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324: 308-17.
- 20: Levy J. Changing concepts in HIV infections : Challenges for the 1990s. AIDS 1990 ; 4: 1051-8.
- 21: Soriano V, Tor J, Muga R, Clotet B y col. Primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana: aspectos clínicos y serológicos de 7 casos. Med. Clin (Barc) 1990; 94: 441-443.

- 22: Ho DD, Rota TR, Schooley RT et al. Isolation of HTLV-III from CSF and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.493-1.497.
- 23: Cooper DA, MacLean P, Finlayson R, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1: 537-40.
- 24: Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
- 25: Ward JW, Bush TI, Perkins HA et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus: factors influencing the rate of progression to Disease *N Engl J Med* 1989; 321: 1.141-1.148.
- 26: Allain JP, Laurian Y, Paul DA, Senn D, et al. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *The Lancet* 1.986; 2: 1233-1.236
- 27 : Soriano V, Martin R, Romero J. Progresión rápida y lenta de la infección por VIH. *Revista clínica española*.1995. 195; 10: 708-714.
- 28: Phillips A, Sabin C, Bofill M, Janossy G, Lee C. Are there two types of response to HIV? *Lancet* 1994; 341: 1.023-1.024.
- 29: Mackewicz C, Yang L, Lifson J, Levy J. Non-cytolytic CD-8 T-cell anti-HIV responses in primary HIV-infection. *Lancet* 1994; 344: 1.671-1.673
- 30: Borrow P, Lewicki H, Hahn B, Shaw G, Oldstone M. Virus-specific primary HIV-1 infection. *J Virol* 1994; 68: 6.103-6.110.

- 31: Ho D, Neumann A, Perelson A, Chen W, Leonard J, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection . *Nature* 1995; 373: 123-126.
- 32: Clark SJ, Saag MS, Decker WD. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:954-60.
- 33: Pedersen C, Orskov B et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *N Engl J Med*. 1989;299:154-157
- 34: Goedeter JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.141-1.148.
- 35: Soriano V, Heredia A, Bravo R, Gutierrez M, González-Lahoz J. Progresión rápida a sida en un paciente infectado con una cepa del VIH-1 formadora de sincitios. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 99-100.
- 36: Jaffe HW, Darrow WW, Echenberg DF, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of homosexual men. A six year follow-up study. *Ann Intern Med* 1985; 103:210-214.
- 37: Goedert JJ, Biggar RJ, Weis SH et al. Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III-infected risk groups members. *Science* 1986;231:992-995.
- 38: Landesman SH, Ginzburg HM, Weis SH. The AIDS epidemic. *N Engl J Med*. 1985; 312: 521-525.
- 39: Curran JW, Morgan WM, Hardy AM, Jaffe HW, Darrow W W, Dowdle W R. The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. *Science* 1985;229: 1.352-1.357.

- 40: Goedert JJ, Biggar RJ, Winn DM et al. Determinantes de los anticuerpos contra retrovirus (HTLV-III) y de los procesos de immuno-deficiencia en varones homosexuales. *Lancet* (ed. esp.) 1985; 6: 84-89.
- 41: Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibodies in Danish homosexual men: prevalence, transmission and disease outcome. *Br Med J* 1984; 289: 573-575.
- 42: Weber JN, Wadsworth J, Rogers LA et al. Three-years prospective study of HTLV-III/LAV infection in homosexual men. *Lancet* 1986; 1: 1.179-1.181
- 43: Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. *Science* 1986; 955-963.
- 44: Greenspan D, Greenspan JS, Hearts NG et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475-481.
- 45: Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ. Risk of AIDS after herpes zoster. *The Lancet* 1987; 155: 728-730.
- 46: Anónimo. Who will get AIDS? *Lancet* 1986; 2: 953-954.
- 47: Murray HW, Hillman JK, Rubin BY, et al. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections: clinical manifestations and impaired gamma interferon production. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.504- 1.510.
- 48: Polk BF, Fox R, Brookmeyer R et al. Predictor of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1.987; 316:61-66.
- 49: Schwart K, Visscher BR, Detels R, Taylor J, Knishanian P, Fahey JL. Immunological changes in lymphadenopathy virus positive and negative

symptomless male homosexuals: two years of observation. *Lancet* 1985; 2: 831-832.

50: Watcher H, Fuchs D, Hausen A, et al. Are conditions linked with T-cell stimulation necessary for progressive HTLV-III infection?. *Lancet* 1986; 1: 97.

51: Koot M, Keet I, Vos A, De Goede R, Roos M, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4 + cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 681-688.

52: Soriano V, Gonzalez Lahoz J. ¿Que individuos infectados por el VIH progresan más rápidamente a SIDA?. *Rev. Clin. Esp.* 1991; 189: 386-389.

53: Ho D, Moudgil T, Alam M. Quantitation of HIV-1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.621-1.625.

54: Phillips A, Lee C, Elford J et al. Serial CD4 lymphocyte and development of AIDS. *The Lancet* 1991; 337: 389-392.

55: Fauci A. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.

56: Webster A, Lee C, Cook D et al. Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in haemophiliacs with HIV infection. *Lancet* 1989; 2: 63-65.

57: Montagnier L. HIV pathogenesis (Abstract.) VI Conferencia Internacional sobre el SIDA. San Francisco, 20-24 de junio de 1991

58: Mosca J, Bednarik D, Naj N et al. Herpes simple type 1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. *Nature* 1987; 325: 67-70.

59: Kucera L, Leake E, Iyer N et al. HIV-1 and HSV-2 can coinfect and simultaneously replicate in the same human CD4+ cell : effect of coinfection on infectious HSV-2 and HIV-1 replication. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990; 6:641-647.

- 60: Lusso P, Ensoli B, Markham P et al. Productive dual infection of human CD4 + T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6 . Nature 1989; 337: 370-373.
- 61: Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV and HTLV-1 in Trinidad. Lancet 1987 ; 2: 1469.
- 62: Bryan J, Lai S, Chitwood D, et al. HTLV-I / III seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug user. Lancet 1990; 335: 1439-1441.
- 63: Kaslow R, Duquesnoy R, Vanraden M et al. A1, CW7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. Lancet 1990; 335: 927-930.
- 64: Guia practica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 4ª edición. JM Gatell, B Clotet, D podzamczar, JM Miró, J Mallolas.
- 65: Peterson P, Sharp B, Gekker G, Portoghesi P, et al. Morphine promotes the growth of HIV-1 in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. AIDS 1990; 4: 869-873.
- 66: Peterson P, Gekker G, Brummitt C, et al. Suppression of human peripheral blood mononuclear cell function by methadone and morphine. J Infect Dis 1989; 159: 480-487.
- 67: Des Jarlais D, Friedman S, Marmor M et al. Development of AIDS , HIV seroconversion , and potential cofactors for T4 cells loss in a cohort of intravenous drug user. AIDS 1987; 1:105-111.
- 68: Buchbinder S, Katz M, Hessel N, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8: 1123-1128.
- 69: Easterbrook PJ. Non-progression in HIV infection. AIDS 1994; 8: 1179-1182.

- 70: Claydon E, Bennet J, Gor D, Foster S. Transient elevation of serum HIV antigen levels associated with intercurrent infection. *AIDS* 1991;5:113-114
- 71: Wallis R, Viecha M, Amir-Thamasseb M: Influence of tuberculosis on HIV-1: enhanced cytokine expression and elevated beta-2 microglobulin in HIV-1 associated tuberculosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 43-48.
- 72: Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. *Lancet* 1992; 340: 863-867.
- 73: Phair J, Jacobson L, Detels R. et al. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of infection with HIV type 1: the Multicenter AIDS Cohort Study. *J AIDS* 1992; 5: 490-496:
- 74: Rutherford G, Lifson A, Hessol N, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *Br Med J* 1990; 301: 1183-1188.
- 75: Eaterbrook P, Foster S, Yu L, et al. Characterization of HIV-1 infected "non-progressors": Long-term healthy seropositives with high stable CD4 + cell counts. (Abstract). 4th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection. Milan 1994. Ref.O3.
- 76: Wong M, Warren R, Anderson S, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993; 168: 1.523-1.527.
- 77: Soriano V, Martin R, Del Romero J, et al. Characterization of rapid and slow progressors in a cohort of HIV-infected individuals in Madrid. *AIDS* 1994; 8 (suppl 4):2.

- 78: Bulterys M, Nzabihimana E, Chao A, et al. Long-term survival among HIV-1-infected prostitutes. *AIDS* 1993; 7: 1.269.
- 79: Sheppard H, Lang W, Ascher M, et al. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T-cell levels. *AIDS* 1993; 7: 1159-1166.
- 80: Lee C, Webster A, Griffiths P, et al. Symptomless HIV infection after more than ten years. *Lancet* 1991; 335: 425-426.
- 81: Phillips A, Pezzotti P, Cozzi A, et al. Italian Seroconversion Study (Abstract). The CD4 lymphocyte count as determinant of the time from HIV seroconversion to AIDS and death from AIDS : evidence from the Italian Cohort Study (Abstract). 4th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection. Milan 1994. Ref O1.
- 82: Soriano V, Verdejo J. Primer Congreso Norteamericano sobre retrovirus humanos y enfermedades relacionadas. *PUB of SEISIDA* 1994; 5: 227-232.
- 83: Harrer E, Harrer T, Buchbinder S, et al. HIV-1. specific CTL response in healthy long-term non-progressing seropositive persons (Abstract). 1st Natl Conf Hum Retrov & Human Infections, Washington 1993. Libro de resúmenes, ref. 43.
- 84: Bravo V, Soriano V, Martín R, et al. Cuantificación de la viremia por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes con progresión rápida y lenta de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:530-534.
- 85: Portilla J, Sanchez paya J, Boix V, et al. Utilidad de diferentes marcadores para el diagnóstico de la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 725-729.

- 86: Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; 316: 61-66.
- 87: Moss AR. Predicting who will progress to AIDS. *Br Med J* 1988; 297: 1067-1068.
- 88: Navarro MD, Flores JM, Wichmann I, et al. Marcadores séricos e inmunológicos de progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida en hemofílicos. *Med clin (Barc)* 1989; 92: 405-408.
- 89: Osmnond DH, Shiboski S, Bacchetti P, et al. Immune activation markers and AIDS prognosis. *AIDS* 1991; 5: 505-511.
- 90: Máñez R, Caragol I, Ribera E, et al. Parámetros inmunológicos pronósticos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 521-524.
- 91: Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322:166-172.
- 92: Rezza G, Lazzarin A, Angarano G, et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS* 1989; 3: 87-90.
- 93: Ruiz A, Falguera M, Puig T, et al. Características epidemiológicas, clínicas y evolución del paciente VIH positivo por contagio heterosexual. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 159-163.
- 94: Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. The natural history of transfusion associated infection with HIV. Factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 947-952.

- 95: Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- 96: Gatell JM, Podzamczar D, Clotet B, et al. The natural history of HIV infection in European drug user. *AIDS* 1989; 3: 404.
- 97: Lifson AR, Buchbinder SP, Sheppard HW, et al. Long term HIV infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4 + lymphocyte counts : Immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis* 1991; 163: 959-65.
- 98: Lifson AR, Rutheford GW, Jaffe HW. The natural history of HIV infection . *J Infect Dis* 1988; 158: 1360-7.
- 99: Cervero M, Medina J, Rubio R, et al. Estudio epidemiológico e inmunológico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la zona sur de Madrid. *Revista clínica española* 1991; 188: 37-43.
- 100: Caylá JA, Artazcoz L, Iglesias B, et al. Epidemiología del sida en Barcelona (1981-1991) (II). Estudio de mortalidad y de supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:129-135.
- 101: Giesecke J, Scalia-Tomba G, Berglund O, et al. Incidence of symptoms and blood transfusion recipients infected with human. *Br Med J* 1988; 297: 99-104.
- 102: Msellati P, Dupon M, Morlat P. A cohort study of 89 HIV-1-infected adult patients contaminated by blood products: Bordeaux 1981-1989. *AIDS* 1990; 4:1105-1109.
- 103: Thomson C. A slippery defence against HIV. *Lancet* 1993; 342: 1500.
- 104: Eyster ME, Gail MH, Ballard JO, et al. Natural history of HIV-infections in hemophiliacs. Effects on T-cell subsets, platelet counts and age. *Ann Intern Med* 1987; 107: 1-6.

- 105: Blaxhult A, Granath F, Lidman K, et al. The influence of age on the latency period to AIDS in people infected by through blood transfusions. *AIDS* 1990; 4: 125-129.
- 106: Vlahov D, Muñoz A, Solomon L, et al. Comparison of clinical manifestations of infection between male and female injecting drug user. *AIDS* 1994; 8: 819-823.
- 107: Brettle RP, Leen CL. The natural history of HIV and AIDS in women. *AIDS* 1991; 5: 1.283-1.292.
- 108: Mckinney KC, Hernandez SR. Survival for women and men with AIDS. *J Infect Dis* 1992; 166: 74-79.
- 109: Lui KJ et al. A model-based estimate of the mean incubation period for AIDS in homosexual men. *Science* 1988; 240: 1333-1335.
- 110: Soriano V, Hewlet I. Infecciones silentes por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1990; 96: 505-509.
- 111: Moss AR, Bacchetti P, Osmon D, et al. Seropositive for HIV and the development of AIDS or AR: three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988; 296: 745-50.
- 112: Ioachim H, Lerner C, Tapper M. Lymphadenopathies in homo-sexual men. Relationships with the AIDS. *JAMA* 1983; 250: 1306.
- 113: Fauci A. Multifactorial nature of HIV disease: implications for therapy. *Science* 1993; 262: 1.011- 1.019.
- 114: Gerald L. Mandell. *Enfermedades infecciosas*. 3ª edición.
- 115: Osmond D, Chaisson RE, Moss AR, et al. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med* 1987; 317: 246.

- 116: Carne CA, Weller JVD, Loveday C, et al. From persistent generalized lymphadenopathy to AIDS: Who will progress? Br Med J. 1987; 294: 868-9.
- 117: Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. AIDS 1996; 10: 1121-1126.
- 118: Morlat P, Dequae-Merchadou I, Dabis F, et al. Splenectomy and prognosis of HIV infection. AIDS 1996; 10: 1170-1172.
- 119: Pérez de Oteyza C, Menendez MA, Irazabal C, et al. Adenosina desaminasa (ADA) y B₂-Microglobulina (B₂M) como marcadores séricos discriminantes de progresión al SIDA. An Med Intern 1996; 13: 21-25.
- 120: Miró JM, Buira E, Mallolas J, et al. Linfocitos CD4 + e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1994; 102: 566-570.
- 121: Garcia-Suarez J, Merino JL, Arribas I, et al. Manifestaciones hematológicas de la infección por VIH. Inflamación 93 1992; 3: 380-388.
- 122: Spivak JL, Selonic SE, Quinn TC. Acquired immune deficiency syndrome and pancytopenia. JAMA 1983; 250: 3084-3087.
- 123: Scadden DT, Zon LI, Groopman JE. Pathophysiology and management of HIV associated hematologic disorders. Blood 1989; 74: 1455-1463.
- 124: Román A, Sanchez J, Olavarria E, et al. Repercusiones hematológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y su terapéutica. Sangre 1992; 37 (2): 119-124.
- 125: Perkocha LA, Rodgers GM. Hematologic aspect of human immunodeficiency virus infection: Laboratory and clinical considerations. Am J Hematol 1988; 29: 94-105.

- 126: Falguera M, Pérez Mur J, Puig T, et al. Study of the role of vitamin B₁₂ and folic acid supplementation in preventing hematologic toxicity of zidovudine. *Eur J Haematol* 1995; 55: 97-102.
- 127: Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66:251-256.
- 128: Karlow RA, Phair JP, Friedman HB. Infection with the human immunodeficiency virus : clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report of the Multicenter AIDS cohort Study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 174.
- 129: Carton Sanchez JA, Lorente de Jesús MR, Rodriguez Vicente P. Trombocitopenia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Significado patogénico de los fenómenos de autoinmunidad plaquetaria. *Rev Clin Esp* 1995; 195:78-82.
- 130: Muga R, Tor J, Rey-Joly C, et al. Dislipemia e infección por VIH-1 en adictos a drogas intravenosas. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 161-163.
- 131: Pulido F, Castilla V, Rubio R, et al. Valor de la trigliceridemia como predictor de progresión de la infección por VIH en adictos a drogas intravenosas. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 277.
- 132: Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, et al. Hypertriglyceridemia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med* 1989; 86:27-31.
- 133: Mildvan D, Machado SG, Wilets I, et al. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to asses response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex . *Lancet* 1992; 339: 453-456.
- 134: Tracey KJ, Cerami A. The role of cachectin tumor necrosis factor in AIDS. *Cancer Cells* 1989; 1: 62-63.

- 135: Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 90: 154-162.
- 136: Chubowski et al. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1288-93.
- 137: Antón F, Labarga P, Pinilla J, et al. Subpoblaciones linfocitarias, neopterin y beta-2-microglobulina: relación con estadio clínico, riesgo de progresión a SIDA y presencia de infección activa en la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 373-378.
- 138: Fuchs D, Shearer GM, Boswell RN, et al. Negative correlation between blood cell counts and serum neopterin concentrations in patients with HIV-1 infection. *AIDS* 1991; 5: 209-212.
- 139: Hofmann B, Wang Y, Cumberland WG, et al. Serum beta-2-microglobulin level increases in HIV infection: relation to seroconversion, CD4 T-cell fall and prognosis. *AIDS* 1990; 4: 207-214.
- 140: Witt PL, Spear GT, Lindstrom MJ, et al. 2,5 oligoadenylate synthetase , neopterin and beta-2-microglobulin in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1991; 5: 289-293.
- 141: Barbarini G, Campisi D, Chiesa A, et al. Neopterin and beta-2-microglobulin : their relationship with T-lymphocyte subsets and symptomatological status in HIV infection. VII Conferencia Internacional sobre el SIDA. Florencia 16-21 de junio de 1991 (resumen W.A. 1.180).
- 142: Chaisson RE, Taylor E, Vlahov D, et al. Immune serum markers and CD4 cell counts in HIV infected IV drug users. VII Conferencia Internacional sobre el SIDA. Florencia 16-21 de junio de 1991 (resumen W.B. 2.435).

- 143: Blatt SP, Hendrix CW, Butzin CA, et al. Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing Predicts Progression to AIDS in hiv-infected Patients. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 177-184.
- 144: CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.
- 145: Reuniones de consenso sobre la infección por V.I.H. Terapia específica sobre V.I.H. R. Nájera Morrondo , J.M. Gonzalez Lahoz. 1994.
- 146: Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949.
- 147: Miró JM, Pumarola T, Soriano V, et al. Monitorización del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996, Vol 14, Suplemento 1: 44-50.
- 148: Reuniones de consenso sobre la infección por V.I.H. Infecciones oportunistas: protozoos y hongos. Profilaxis y tratamiento 1994. R. Nájera Morrondo, J.M. Gonzalez Lahoz.
- 149: U.S. Public Health Service Task Force on Antipneumocystis prophylaxis in patients with human immunodeficiency virus infection. Recommendations for prophylaxis againts *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immun Defic Syndro* 1993; 6: 46-55.
- 150: Girard PM, Landaman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1514-1520.



- 151: Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriot DJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmosis encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992; 117: 106-111.
- 152: Reuniones de consenso sobre la infección por V.I.H. 1994. Diagnóstico de laboratorio de la infección por V.I.H. Marcadores de progresión. R. Nájera Morrondo, J.M. González Lahoz.
- 153: Baltimore D, Feinberg MB. Toward a Natural History of the Infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1673-1675.
- 154: Fernandez-Cruz E, Desco M, Garcia Montes M, et al. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS* 1990; 4: 987-994.
- 155: Cuthbert RJG, Ludlam CA, Tucker J, et al. Five year prospective study of HIV infection in the Edinburgh haemophiliac cohort. *Br Med J* 1990; 301: 956-961.
- 156: Polis MA, Masur H. Predicting the Progression to AIDS. *Am J Med* 1990; 89: 701-705.
- 157: Ruiz L, Erice A. Significado y aplicación clínica de nuevas técnicas de laboratorio para el estudio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 617-619.
- 158: Gazapo E, Gazapo RM, Caturla A. Utilidad clínica de la determinación de la beta-2-microglobulina. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 751-755.
- 159: Cooper EH, Fobres MA, Hambling MH. Serum B-2 microglobulin and C reactive protein concentrations in viral infections. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1140-1143.

- 160: Descos L, Andre C, Beorghia S, et al. Serum levels of B-2 microglobulin . A new marker of activity in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 440-441.
- 161: Cassuto JP, Krebs BP, Viot G, et al. B-2 microglobulin . A tumor marker of lymphocytic disorder. *Lancet* 1978; 2: 950.
- 162: Viberti GC, Keen H, Mackintosh D. Beta-2 microglobulinemia: a sensitive index of diminishing renal function in diabetics. *Br Med J Clin Res (Edimburgo)* 1981; 282:95-98.
- 163: Sirivichayakul S, Phanuphak P, Hanvanich M, et al. Clinical correlation of the immunological markers of HIV infection in individuals from Thailand. *AIDS* 1992; 6: 393-397.
- 164: Zangerle R, Fuchs D, Reibnegger G, et al. Markers for disease progression in intravenous drug user infected with HIV-1. *AIDS* 1991; 5: 985-991.
- 165: Lifson AR, Hesson NA, Buchbinder SP, et al. Serum beta-2-microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV infection. *Lancet* 1992; 339: 1436-1440.
- 166: Bozzette SA, McCutchan JA, Spector SA, et al. A cross-sectional comparison of person with syncytium-and non-syncytium-inducing human immunodeficiency virus. *J Infec Dis* 1993; 168: 1374-1379
- 167: McArthur JC, Nance-Spronson TE; Griffin DE, et al. The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal B-2-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1992; 42: 1707-1712.
- 168: Luke DR, Sarnoski TP, Dennis S. Incidence of microalbuminuria in ambulatory patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Nephrol* 1992; 38: 69-74.

169: Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia?. Br J Obstet 1993; 100: 149-153.

170: Muñoz A, Vlahov D, Solomón L, et al. Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 694-700.

171: Lange JMA, De Wolf F, Goudsmith J. Markers for progression in HIV infection. AIDS 1989; 3 (Supl 1): 153-160.

172: Strickler HD, Blanchard JF, Vlahov D, et al. Elevated serum levels of neopterin but not B-2-microglobulin in HIV-1-seronegative injecting drug users. AIDS 1993; 7: 361-367.

173: Anton F, Labarga P, Pinilla J, et al. Lymphocyte subpopulations, neopterin, and B-2-microglobulin: relationship with clinical stage, risk of progression to AIDS and presence of active infection in HIV infection. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 373-377.

174: Iñigo MA, Ruiz Lopez de Tejada M, Torres-Tortosa M, et al. Adenosina desaminasa sérica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Su relación con los linfocitos CD4+ y la B-2-microglobulina. Med Clin (Barc) 1992; 99: 766-768.

175: Kaplan NO, Colowick SP, Ciotti MM, et al. Enzymatic determination of adenosine derivatives. J Biol Chem 1952; 194: 579-591.

176: Viciano C, Lama J, Pachón J, et al. Estudio de la actividad de adenosina desaminasa en la brucelosis aguda y en la brucelosis complicada. Med Clin (Barc) 1991; 96: 445-448.

- 177: Synder FF, Mendelson J, Seegmiller JE, et al. Adenosine metabolism in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1976; 58: 654-666.
- 178: Martínez-Vazquez JM, Ocaña I, Ribera E, et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 578-580.
- 179: Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.
- 180: Galanti B, Nardiello S, Russo M et al. Increased lymphocyte Adenosine deaminase in Typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 47-50.
- 181: Carrera J, Porras JA, Vidal F, et al. Evaluación de la adenosina desaminasa sérica como marcador pronóstico en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con zidovudina. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 74-77.
- 182: Piras MA, Gakis C, Burdoni M, et al. immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982; 1: 1249.
- 183): Taylor A. Serum Adenosine deaminase activity is increased in Sarcoidosis. *Clin Chem* 1984; 45: 499-500.
- 184: Piera I, Rodriguez JM, Urcola M, et al. Actividad sérica de la adenosina desaminasa en una población adicta a drogas por vía parenteral. *Quim Clin* 1991; 10(2): 74-78.
- 185: Sanchez A, Hueso J, Rico J, et al. La actividad enzimática de la adenosina desaminasa (ADA) sérica en distintos procesos hepáticos. *An Med Intern (Madrid)* 1989; 6(6): 300-304.

- 186: Renouf JA, Wood A, Frazer IH, et al. Depressed activities of purine enzymes in lymphocytes of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Chem* 1989; 35: 1478-1481.
- 187: Farreras V, Rozman C. *Medicina interna*. 1995. 13ª Edición.
- 188: Phillips AN, Sabin C, Elford J, et al. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. *AIDS* 1993; 7: 975-980.
- 189: Muga R, Tor J, Solsona L, et al. Inmunoglobulina A e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en adictos a drogas por vía parenteral. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 361-363.
- 190: Bowen DL, Lane HC, Fauci AS. Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 704-709.
- 191: Schlumpberger JM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF, et al. CD8+ Lymphocyte Counts and the Risk of Death in Advanced HIV Infection. *The Journal of Family Practice* 1994; 38: 33-38.
- 192: Amman AJ, Schiffman G, Abrams DI, et al. B cell immunodeficiency in acquired immunodeficiency in acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1984; 251: 1447-1449.
- 193: Lane HC, Masur H, Edgar LC et al. Abnormalities of B cell activation and immunoregulation of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 453-458.
- 194: Spickett G, Beattie R, Farrant R, et al. Assessment of responses of normal human B lymphocytes to different isolates of human immunodeficiency virus: role of normal donor and of cell line used to prepare viral isolate. *AIDS Res Hum Retrovir* 1989; 5: 355-366.

- 195: Aguilar Ligorit E, Guix Garcia J, Sanchez Mañez A, et al. Inmunoglobulinas séricas en adictos a drogas por via parenteral. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 370-373.
- 196: Ortona L, Laghi V, Cauda R, et al. Immune function in heroin addicts. *N Engl J Med* 1979; 300:45.
- 197: Cushman P. Hyperimmunoglobulinemia in heroin addiction: some epidemiologic observations including some posible effects of route of administration and multiple drug abuse. *Am J Epidemiol* 1973; 99: 218-224.
- 198: Blanck RR, Ream N, Deegan MJ. Immunoglobulins in heroin users. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 81-86.
- 199: Kantor GL, Goldberg LS, Johson BL, et al. Immunologic abnormalities induced by post-perfusion cytomegalovirus infection. *Ann Intern Med* 1970; 73: 553-558.
- 200: Buckley CE, Dorsey FC. A comparasion of serum immunoglobulins concentrations in sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Intern Med* 1970; 72:37-42.
- 201: Cushman P, Grieco MH. Hyperimmunoglobulinemia associated with narcotic addiction. Effects of methadone mantenanca treatment. *Am J Med* 1973; 54: 320-326.
- 202: Des Jarlais DC, Friedman SR, Hopkins W, et al. Risk reduction for the acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1985; 103: 755- 759.
- 203: Besalduch J, Sanchis J, Miralles E, et al. Alteraciones inmunitarias de los adictos a drogas intravenosas en relación con el contacto con el virus HTLV III/LAV. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 715-718.

- 204: Nicholson JKA, McDougal JS, Jaffe HW, et al. Exposure to human T-lymphotropic virus tipe III / lymphadenopathy-associated virus and immunological abnormalities in asymptomatic homosexual men. Ann Intern Med 1985; 103: 37-42.
- 205: Jason J, McDougal JS, Holman RC, et al. Human T-lymphotropic retrovirus type III / lymphadenophaty-associated virus antibody. Association with hemophiliacs immune status and blood component usage. JAMA 1985; 253; 3: 3409-3415.
- 206: Stein SF, Evatt BL, Mcdougal JS, et al. A longitudinal study of patients with hemophilia: immunologic correlates of infection with HTLV-III / LAV and other viruses. Blood 1985; 66:973-979.
- 207: Husby G, Pierce PE, Willians RCJr. Smooth muscle antibody en heroin addicts. Ann Intern Med 1975; 83: 801-805.
- 208: Echániz P, Larrañaga P, Arrizabalaga J, et al. Factores pronósticos en heroinómanos infectados por el VIH: análisis multivariable de factores serológicos inespecíficos en la evolución de la infección. Rev Clin Esp 1992; 190: 422-426.
- 209: Lane CH, Depper JM, Greene WC, et al. Qualitative analysis of immune function in patiens with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for selective defect in soluble antigen recognition. N Engl J Med 1985; 313: 79-84.
- 210: Murray HW, Gobdold JH, Jurica KB, et al. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. Am J Med 1989; 86: 533-538.

- 211: Jakson JB, Kwok SY, Sninsky JJ, et al. Human immunodeficiency virus type I detected in all seropositive symptomatic and asymptomatic individuals. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 16-19.
- 212: Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1626-1631.
- 213: Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, et al. A mutation in human immunodeficiency virus reverse transcriptase and decline in CD4 lymphocyte numbers in long-term zidovudine recipients. *J Infect Dis* 1993; 167: 526-532.
- 214: Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 743-746.
- 215: Tudor-Williams G, St. Clair MH, McKinney RE, et al. HIV-1 sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992; 339: 15-19.
- 216: Montellà N, Borrell C, Brugal MT, et al. Evolución de la mortalidad en los jóvenes de la ciudad de Barcelona: 1983-1993. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 241-247.
- 217: Roca J, Esteve M. ¿De que mueren los jóvenes?. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 263-265.
- 218: Soriano V, Martin R, Del Romero J, et al. Progresión rápida y lenta de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en una población de sujetos seropositivos de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 761-766.
- 219: Buchbinder S, Katz M, Hessel N, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994; 8: 1123-1128.
- 220: Easterbrook P. Non-progression in HIV infection: *AIDS* 1994; 8: 1179-1182.

- 221: Schragger L, Young J, Fowler M, et al. Long-term survivors of HIV-1 infection: definitions and research challenges. *AIDS* 1994; 8(Supl 1): 95-108.
- 222: Vicenç Soriano y Juan Gonzalez-Lahoz. Manual del SIDA. 1997 2ª edición.
- 223: Miralles R, Garcés JM, Gallén M, et al. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: estudio descriptivo y análisis de la supervivencia en 73 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 401-405.
- 224: Soriano V, Mas A, Gómez-Cano M, et al. Carga vírica y monitorización del tratamiento antirretrovírico. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 872-877.
- 225: José Mª Gatell. Pacientes infectados por el VIH-1: ¿por qué unos velocistas y otros maratonianos?. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 776-778.
- 226: Schechtman RC, Midgley G, Hay RJ. HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133(5):694-8.
- 227: Bergbrant IM. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. *Curr Top Med Mycol* 1995; 6: 95-112.
- 228: De March Ayuela P, García González A. La evolución de la infección VIH/SIDA en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 187-93.
- 229: Claydon E, Bennett J, Gor D, et al. Transient elevation of serum HIV antigen levels associated with intercurrent infection. *AIDS* 1991; 5: 113-4.
- 230: Wallis R, Vjecha M, Amir-Tahmasseb. Influence of tuberculosis on HIV-1: enhanced cytokine expression and elevated beta-2-microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 43-8.

- 231: Gallant J, Moore R, Richman D, et al. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advance human immunodeficiency disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1992; 166: 1223-7.
- 232: Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy 30 years later. *N Engl J Med* 1988; 318: 315-6.
- 233: McNair A, Main J, Thomas H. Interactions of the Human Immunodeficiency Virus and the hepatotropic viruses. *Sem Liv Dis* 1992; 12: 188-96.
- 234: Horvath J, Raffanti S. Clinical aspects of the interactions between HIV and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
- 235: Eskild A, Magnus P, Petersen G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992; 6: 571-4
- 236: Scharschmidt B, Held M, Hollander H, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection; relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992; 117: 837-8.
- 237: Bjoro K, Froland S, Yun Z, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immunoglobulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-11.
- 238: Eyster M, Fried M, Di Bisceglie A, et al. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to HIV. *Blood* 1994; 84: 1020-3.
- 239: Soriano V, Bravo R, Mas A, Garcia-Samaniego J, and The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. Hepatitis C viraemia in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:922-3.

- 240: Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12:671-5.
- 241: Telfer P, Sabin C, Devereux H, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophiliac patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 555-61.
- 242: Seeff L, Buskell-Bales Z, Wright E, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11.
- 243: Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 641-4.
- 244: Jover R, Gutiérrez A, Boix V, et al. Mortalidad por enfermedad hepática crónica en pacientes con infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 48.
- 245: Hipertrigliceridemia en pacientes infectados por el VIH-1. I Congreso Nacional sobre el SIDA. Madrid 5-8 de marzo de 1991. Libro de resúmenes; 6-141; 84.
- 246: Chubowski et al. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1288-93.
- 247: Mas A, Soriano V. Cuantificación de la viremia por VIH. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 19-22.
- 248: Nakajima K, Martínez Maza O, Hirano T, et al. Induction of IL-6 (B-cell stimulatory factor -2 / IFN beta 2) production by HIV. *J Immunol* 1989; 135: 531-536.

249: Muñoz A, Carey V, Saah AJ, et al. Predictors of decline in CD4 Lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr 1988; 1: 396-404.

250: Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, et al. Elevated levels of CD38+CD8+ T cells in HIV infection and to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 8 years of follow-up. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6: 904-912.



EXCLÒS DE PRÉSTEC

